

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和6年5月27日(2024.5.27)

【国際公開番号】WO2021/234634
 【公表番号】特表2023-528265(P2023-528265A)
 【公表日】令和5年7月4日(2023.7.4)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-124
 【出願番号】特願2022-570434(P2022-570434)
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 45/06(2006.01)
 A 6 1 P 29/00(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 A 6 1 P 37/02(2006.01)
 A 6 1 P 1/04(2006.01)
 A 6 1 K 39/395(2006.01)
 A 6 1 P 1/14(2006.01)
 A 6 1 K 9/08(2006.01)
 A 6 1 K 47/26(2006.01)
 A 6 1 K 47/22(2006.01)
 C 0 7 K 16/24(2006.01)
 C 1 2 N 15/13(2006.01)

20

【F I】

A 6 1 K 45/06 Z N A
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 U
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 47/26
 A 6 1 K 47/22
 C 0 7 K 16/24
 C 1 2 N 15/13

30

【手続補正書】

40

【提出日】令和6年5月16日(2024.5.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者における炎症性疾患の治療方法に用いるための医薬組成物であって、
 前記医薬組成物が、IL-23阻害剤を含み、

50

前記方法が、

a) 第1の共治療有効かつ臨床的に安全な量の前記IL-23阻害剤を投与することと

b) 第2の共治療有効かつ臨床的に安全な量のTNF阻害剤を投与することと、を含み、前記方法が、前記炎症性疾患を治療するのに有効であり、前記患者が、臨床的応答を示す、医薬組成物。

【請求項2】

患者における炎症性疾患の治療方法に用いるための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、TNF阻害剤を含み、

前記方法が、

a) 第1の共治療有効かつ臨床的に安全な量のIL-23阻害剤を投与することと、

b) 第2の共治療有効かつ臨床的に安全な量の前記TNF阻害剤を投与することと、を含み、前記方法が、前記炎症性疾患を治療するのに有効であり、前記患者が、臨床的応答を示す、医薬組成物。

【請求項3】

前記医薬組成物が、前記IL-23阻害剤及び前記TNF阻害剤を含む、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記炎症性疾患が、炎症性腸疾患であり、前記患者が、Mayoスコア、部分的Mayoスコア、潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指数(UCESIS)、マーカーCRP及び/又は便中カルプロテクチン、並びに患者報告アウトカム及び症状尺度からなる群から選択される臨床評価項目に基づく臨床的応答を示す、請求項1~3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記IL-23阻害剤が、抗IL-23p19抗体又はその抗原結合断片を含み、前記TNF阻害剤が、抗TNF抗体又はその抗原結合断片を含む、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記炎症性腸疾患が、クローン病である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎(UC)又は分類不能大腸炎である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記炎症性腸疾患が、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎(UC)である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記患者が、以前にTNF阻害剤単独で治療されており、前記UCが、前記以前の治療後に寛解しなかった、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記患者が、以前にIL-23阻害剤単独で治療されており、前記UCが、前記以前の治療後に寛解しなかった、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記抗IL-23p19抗体が、a)配列番号1~3の重鎖相補性決定領域(CDR)アミノ酸配列及び配列番号4~6の軽鎖CDRアミノ酸配列、b)配列番号7の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号8の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又はc)配列番号9の重鎖アミノ酸配列及び配列番号10の軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記抗TNF抗体が、a)配列番号11~13の重鎖CDRアミノ酸配列及び配列番号14~16の軽鎖CDRアミノ酸配列、b)配列番号17の重鎖可変領域アミノ酸配列

10

20

30

40

50

及び配列番号 18 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は c) 配列番号 19 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 20 の軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記抗 IL - 23 p 19 抗体が、a) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖相補性決定領域 (C D R) アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、b) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は c) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 10 の軽鎖アミノ酸配列を含み、前記抗 TNF 抗体が、a) 配列番号 11 ~ 13 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 14 ~ 16 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、b) 配列番号 17 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 18 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は c) 配列番号 19 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 20 の軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項 8 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 14】

前記 IL - 23 阻害剤が、グセルクマブ、リサナキズマブ (risanakizumab)、チルドラキズマブ、及びミラキズマブからなる群から選択される抗 IL - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片を含み、前記 TNF 阻害剤が、ゴリムマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、セルトリズマブペゴル、及びエタナーセプトからなる群から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

患者における潰瘍性大腸炎の治療方法に用いるための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、抗 IL - 23 p 19 抗体を含み、前記抗 IL - 23 p 19 抗体が、(i) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖相補性決定領域 (C D R) アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、(i i) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は (i i i) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 10 の軽鎖アミノ酸配列を含み、

20

前記方法が、

a) 第 1 の共治療有効量の前記抗 IL - 23 p 19 抗体を投与することと、

b) (i) 配列番号 11 ~ 13 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 14 ~ 16 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、(i i) 配列番号 17 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 18 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は (i i i) 配列番号 19 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 20 の軽鎖アミノ酸配列を含む、第 2 の共治療有効量の抗 TNF 抗体を投与することと、を含み、前記方法が、潰瘍性大腸炎を治療するのに有効かつ臨床的に安全であり、前記患者が、Mayo スコア、部分的 Mayo スコア、潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指数 (U C E I S)、マーカー C R P 及び / 又は便中カルプロテクチン、並びに患者報告アウトカム及び症状尺度からなる群から選択される臨床評価項目に基づく臨床的応答を示す、医薬組成物。

30

【請求項 16】

患者における潰瘍性大腸炎の治療方法に用いるための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、抗 TNF 抗体を含み、前記抗 TNF 抗体が、(i) 配列番号 11 ~ 13 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 14 ~ 16 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、(i i) 配列番号 17 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 18 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は (i i i) 配列番号 19 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 20 の軽鎖アミノ酸配列を含み、

40

前記方法が、

a) (i) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖相補性決定領域 (C D R) アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、(i i) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は (i i i) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 10 の軽鎖アミノ酸配列を含む、第 1 の共治療有効量の抗 IL - 23 p 19 抗体を投与することと、

b) 第 2 の共治療有効量の前記抗 TNF 抗体を投与することと、を含み、前記方法が、潰瘍性大腸炎を治療するのに有効かつ臨床的に安全であり、前記患者が、Mayo スコア

50

部分的 Mayo スコア、潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指数 (UCEIS)、マーカー CRP 及び / 又は便中カルプロテクチン、並びに患者報告アウトカム及び症状尺度からなる群から選択される臨床評価項目に基づく臨床的応答を示す、医薬組成物。

【請求項 17】

前記医薬組成物が、前記抗 IL - 23 p 19 抗体、及び前記抗 TNF 抗体を含む、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記抗 TNF 抗体及び前記抗 IL - 23 p 19 抗体が、1 : 2 ~ 2 : 1 (w / w) の比で投与される、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記抗 TNF 抗体及び前記抗 IL - 23 p 19 抗体が、15 : 1 ~ 400 : 1 (w / w) の比で投与される、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 20】

前記抗 IL - 23 p 19 抗体及び前記抗 TNF 抗体が、同時に投与される、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記抗 IL - 23 p 19 抗体及び前記抗 TNF 抗体が、順次投与される、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記抗 IL - 23 p 19 抗体及び前記抗 TNF 抗体が、互いに 1 日以内に投与される、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 23】

前記抗 IL - 23 p 19 抗体が、200 mg の初回静脈内投与量、4 週目及び 8 週目に 200 mg の静脈内投与量、並びに 8 週間毎に 100 mg の後続皮下投与量で投与され、前記抗 TNF 抗体が、200 mg の初回皮下投与量、並びに 2、6、及び 10 週目に 100 mg の後続皮下投与量で投与される、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記患者が、Mayo スコア、部分的 Mayo スコア、潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指数 (UCEIS)、マーカー CRP 及び / 又は便中カルプロテクチン、並びに患者報告アウトカム及び症状尺度からなる群から選択される臨床評価項目に基づく臨床的寛解を示す、請求項 23 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 25】

前記臨床評価項目が、初期治療の約 12 週間後に測定される、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記臨床評価項目が、前記 Mayo スコアに基づく、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

炎症性腸疾患を有する患者における結腸の炎症を軽減する方法に用いるための医薬組成物であって、
前記医薬組成物が、抗 IL - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片を含み、
前記方法が、

40

a) 第 1 の共治療有効量の前記抗 IL - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、

b) 第 2 の共治療有効量の抗 TNF 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、を含み、前記方法が、前記患者の前記結腸の炎症を正常な対象の結腸と匹敵するレベルまで軽減するのに有効かつ臨床的に安全である、医薬組成物。

【請求項 28】

炎症性腸疾患を有する患者における結腸の炎症を軽減する方法に用いるための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、抗 TNF 抗体又はその抗原結合断片を含み、

50

前記方法が、

a) 第1の共治療有効量の抗IL-23p19抗体又はその抗原結合断片を投与することと、

b) 第2の共治療有効量の前記抗TNF抗体又はその抗原結合断片を投与することと、
を含み、前記方法が、前記患者の前記結腸の炎症を正常な対象の結腸と匹敵するレベルまで軽減するのに有効かつ臨床的に安全である、医薬組成物。

【請求項29】

前記医薬組成物が、前記抗IL-23p19抗体又はその抗原結合断片、及び前記抗TNF抗体又はその抗原結合断片を含む、請求項27又は28に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記抗IL-23p19抗体又はその抗原結合断片及び前記抗TNF抗体又はその抗原結合断片の投与後に、前記炎症が、前記患者の前記結腸からの組織試料において最低限又は正常である、請求項27～29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項31】

前記抗IL-23p19抗体又はその抗原結合断片及び前記抗TNF抗体又はその抗原結合断片の投与後に、腺欠損が、前記患者の前記結腸からの組織試料において最低限又は正常である、請求項27～29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記抗IL-23p19抗体又はその抗原結合断片及び前記抗TNF抗体又はその抗原結合断片の投与後に、びらんが、前記患者の前記結腸からの組織試料において最低限又は正常である、請求項27～29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記抗IL-23p19抗体又はその抗原結合断片及び前記抗TNF抗体又はその抗原結合断片の投与後に、粘膜厚及び過形成が独立して、前記患者の前記結腸からの組織試料において最低限又は正常である、請求項27～29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記抗IL-23p19抗体又はその抗原結合断片及び前記抗TNF抗体又はその抗原結合断片の投与後に、前記結腸の組織病理が、正常組織の組織病理と同一である、請求項27～29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記抗IL-23p19抗体又はその抗原結合断片が、a) 配列番号1～3の重鎖CDRアミノ酸配列及び配列番号4～6の軽鎖CDRアミノ酸配列、b) 配列番号7の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号8の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又はc) 配列番号9の重鎖アミノ酸配列及び配列番号10の軽鎖アミノ酸配列を含み、前記抗TNF抗体又はその抗原結合断片が、d) 配列番号11～13の重鎖CDRアミノ酸配列及び配列番号14～16の軽鎖CDRアミノ酸配列、e) 配列番号17の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号18の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又はf) 配列番号19の重鎖アミノ酸配列及び配列番号20の軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項27～29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記抗TNF抗体又はその抗原結合断片及び前記抗IL-23p19抗体又はその抗原結合断片が、1:2～2:1(w/w)の比で投与される、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項37】

前記抗TNF抗体又はその抗原結合断片及び前記抗IL-23p19抗体又はその抗原結合断片が、15:1～400:1(w/w)の比で投与される、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項38】

前記a)抗IL-23p19抗体又はその抗原結合断片及び前記b)抗TNF抗体又

10

20

30

40

50

はその抗原結合断片が、同時に投与される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記 a) 抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記 b) 抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、順次投与される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記 a) 抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記 b) 抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、互いに 1 日以内に投与される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

患者における炎症性腸疾患を治療し、かつ前記患者における体重減少を軽減する方法に用いるための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片を含み、
前記方法が、

a) 第 1 の共治療及び体重軽減に有効かつ臨床的に安全な量の前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、

b) 第 2 の共治療及び体重軽減に有効かつ臨床的に安全な量の抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、を含む、医薬組成物。

【請求項 4 2】

患者における炎症性腸疾患を治療し、かつ前記患者における体重減少を軽減する方法に用いるための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片を含み、
前記方法が、

a) 第 1 の共治療及び体重軽減に有効かつ臨床的に安全な量の抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、

b) 第 2 の共治療及び体重軽減に有効かつ臨床的に安全な量の前記抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、を含む、医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記医薬組成物が、前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片、及び前記抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片を含む、請求項 4 1 又は 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片及び前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片が、1 5 : 1 ~ 4 0 0 : 1 (w / w) の比で投与される、請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記 a) 抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記 b) 抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、同時に投与される、請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記 a) 抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記 b) 抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、順次投与される、請求項 4 1 又は 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

前記 a) 抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記 b) 抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、互いに 1 日以内に投与される、請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片が、a) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、b) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は c) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 1 0 の軽鎖アミノ酸配列を含み、前記抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、d) 配列番号 1 1 ~ 1 3 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 1 4 ~ 1 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、e) 配列番号 1 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び

10

20

30

40

50

配列番号 18 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は f) 配列番号 19 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 20 の軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項 41 ~ 43 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

ヒト患者における中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎の治療方法に用いるための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、抗 IL - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片を含み、前記抗 IL - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片が、(i) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖 CDR アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 CDR アミノ酸配列、(i i) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は (i i i) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 10 の軽鎖アミノ酸配列の配列を含み、

10

前記方法が、

a) 0 . 0005 ~ 0 . 002 mg / kg の前記抗 IL - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、

b) (i v) 配列番号 11 ~ 13 の重鎖 CDR アミノ酸配列及び配列番号 14 ~ 16 の軽鎖 CDR アミノ酸配列、(v) 配列番号 17 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 18 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は (v i) 配列番号 19 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 20 の軽鎖アミノ酸配列の配列を含む、0 . 020 ~ 0 . 125 mg / kg の抗 TNF 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、を含む、医薬組成物。

【請求項 50】

20

ヒト患者における中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎の治療方法に用いるための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、抗 TNF 抗体又はその抗原結合断片を含み、前記抗 TNF 抗体又はその抗原結合断片が、(i v) 配列番号 11 ~ 13 の重鎖 CDR アミノ酸配列及び配列番号 14 ~ 16 の軽鎖 CDR アミノ酸配列、(v) 配列番号 17 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 18 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は (v i) 配列番号 19 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 20 の軽鎖アミノ酸配列の配列を含み、

前記方法が、

a) (i) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖 CDR アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 CDR アミノ酸配列、(i i) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は (i i i) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 10 の軽鎖アミノ酸配列の配列を含む、0 . 0005 ~ 0 . 002 mg / kg の抗 IL - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、

30

b) 0 . 020 ~ 0 . 125 mg / kg の前記抗 TNF 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、を含む、医薬組成物。

【請求項 51】

前記医薬組成物が、前記抗 IL - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片、及び前記抗 TNF 抗体又はその抗原結合断片を含む、請求項 49 又は 50 に記載の医薬組成物。

【請求項 52】

前記方法が、前記潰瘍性大腸炎を治療するのに有効で臨床的に安全である、請求項 49 ~ 51 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 53】

前記患者が、Mayoスコア、部分的 Mayoスコア、潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指数 (UCEIS)、マーカー CRP 及び / 又は便中カルプロテクチン、並びに患者報告アウトカム及び症状尺度からなる群から選択される臨床評価項目に基づく臨床的寛解を示す、請求項 52 に記載の医薬組成物。

【請求項 54】

前記抗 IL - 23 p 19 抗体が、医薬組成物の 7 . 9 % (w / v) のスクロース、4 . 0 mM のヒスチジン、6 . 9 mM の L - ヒスチジン一塩酸塩一水和物 ; 0 . 053 % (w / v) のポリソルベート 80 の前記組成物の水溶液中に 100 mg / mL で存在し、前記

50

抗 T N F 抗体が、医薬組成物の 4 . 1 % (w / v) のソルビトール、5 . 6 m M の L - ヒスチジン及び L - ヒスチジン塩酸塩水和物；0 . 0 1 5 % (w / v) のポリソルベート 8 0 の前記組成物の水溶液中に 1 0 0 m g / m L で存在する、請求項 4 9 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 5】

炎症性障害を治療するための組み合わせ療法において使用するための a) 抗 I L 2 3 阻害剤及び b) 抗 T N F 阻害剤の組成物を含む医薬製品であって、第 1 の共治療有効かつ臨床的に安全な量の I L - 2 3 阻害剤及び

第 2 の共治療有効かつ臨床的に安全な量の T N F 阻害剤が患者に投与され、前記患者が臨床的応答を示す、医薬製品。

10

【請求項 5 6】

前記抗 I L 2 3 阻害剤が、抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片であり、前記 T N F 阻害剤が、抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片であり、前記炎症性障害が、炎症性腸障害である、請求項 5 5 に記載の製品。

【請求項 5 7】

前記炎症性腸障害が潰瘍性大腸炎であり、前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体がグセルクマブであり、前記抗 T N F 抗体がゴリムマブであり、前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体及び抗 T N F 抗体が本明細書に記載の方法に従って投与される、請求項 5 6 に記載の製品。

【請求項 5 8】

患者における潰瘍性大腸炎を治療する方法に用いるための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片を含み、前記方法が、治療有効かつ臨床的に安全な量の前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、医薬組成物。

20

【請求項 5 9】

前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片が、a) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖相補性決定領域 (C D R) アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、b) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は c) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 1 0 の軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項 5 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 0】

前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片が、グセルクマブである、請求項 5 9 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 6 1】

前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片が、2 0 0 m g 、6 0 0 m g 、又は 1 2 0 0 m g の初回投与量、並びに前記初回投与量の 2 週間後、前記初回投与量の 6 週間後、前記初回投与量の 1 0 週間後、及び 1 0 週目の前記投与量後に 4 週間毎又は 8 週間毎に 1 0 0 m g の投与量で投与される、請求項 5 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 2】

前記患者が、M a y o スコア、部分的 M a y o スコア、潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指数 (U C E I S) 、マーカー C R P 及び / 又は便中カルプロテクチン、並びに患者報告アウトカム及び症状尺度からなる群から選択される臨床評価項目に基づく臨床的応答を示す、請求項 5 9 に記載の医薬組成物。

40

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 2 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 2 8】

本出願は、本発明のいくつかの実施例及び実施形態について説明する。それにもかかわらず、原則として本発明の範囲及び本質から逸脱することなく、記載された実施例及び実

50

施形態の様々な修正を行うことができることに留意する必要がある。これを念頭に置いて、他の実施形態が、以下に列挙される項目の範囲内に含まれる。その際、本明細書に記載される全ての数値範囲は、その中に含まれる全ての下位範囲、並びにこれらの範囲の枠内の任意の個々の値を含む。本明細書で言及した全ての刊行物並びに特許及び特許出願は、参照により本明細書に組み込まれる。

以下の態様を包含し得る。

[1] 患者における炎症性疾患の治療方法であって、

a) 第 1 の共治療有効かつ臨床的に安全な量の I L - 2 3 阻害剤を投与することと、

b) 第 2 の共治療有効かつ臨床的に安全な量の T N F 阻害剤を投与することと、を含み、前記方法が、前記炎症性疾患を治療するのに有効であり、前記患者が、臨床的応答を示す、方法。

10

[2] 前記炎症性疾患が、炎症性腸疾患であり、前記患者が、M a y oスコア、部分的M a y oスコア、潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指数 (U C E I S)、マーカーC R P 及び / 又は便中カルプロテクチン、並びに患者報告アウトカム及び症状尺度からなる群から選択される臨床評価項目に基づく臨床的応答を示す、上記 [1] に記載の方法。

[3] 前記 I L - 2 3 阻害剤が、抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片を含み、前記 T N F 阻害剤が、抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片を含む、上記 [2] に記載の方法。

[4] 前記炎症性腸疾患が、クローン病である、上記 [3] に記載の方法。

[5] 前記炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎 (U C) 又は分類不能大腸炎である、上記 [3] に記載の方法。

20

[6] 前記炎症性腸疾患が、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎 (U C) である、上記 [5] に記載の方法。

[7] 前記患者が、以前に T N F 阻害剤単独で治療されており、前記 U C が、前記以前の治療後に寛解しなかった、上記 [6] に記載の方法。

[8] 前記患者が、以前に I L - 2 3 阻害剤単独で治療されており、前記 U C が、前記以前の治療後に寛解しなかった、上記 [6] に記載の方法。

[9] 前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体が、a) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖相補性決定領域 (C D R) アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、b) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は c) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 1 0 の軽鎖アミノ酸配列を含む、上記 [6] に記載の方法。

30

[1 0] 前記抗 T N F 抗体が、a) 配列番号 1 1 ~ 1 3 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 1 4 ~ 1 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、b) 配列番号 1 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 1 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は c) 配列番号 1 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 2 0 の軽鎖アミノ酸配列を含む、上記 [6] に記載の方法。

[1 1] 前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体が、a) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖相補性決定領域 (C D R) アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、b) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は c) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 1 0 の軽鎖アミノ酸配列を含み、前記抗 T N F 抗体が、a) 配列番号 1 1 ~ 1 3 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 1 4 ~ 1 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、b) 配列番号 1 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 1 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は c) 配列番号 1 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 2 0 の軽鎖アミノ酸配列を含む、上記 [6] に記載の方法。

40

[1 2] 前記 I L - 2 3 阻害剤が、グセルクマブ、リサナキズマブ (r i s a n a k i z u m a b)、チルドラキズマブ、及びミラキズマブからなる群から選択される抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片を含み、前記 T N F 阻害剤が、ゴリムマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、セルトリズマブペゴル、及びエタナーセプトからなる群から選択される、上記 [2] に記載の方法。

[1 3] 患者における潰瘍性大腸炎の治療方法であって、

50

a) (i) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖相補性決定領域 (CDR) アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 CDR アミノ酸配列、(ii) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は (iii) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 10 の軽鎖アミノ酸配列を含む、第 1 の共治療有効量の抗 IL - 23 p 19 抗体を投与することと、

b) (i) 配列番号 11 ~ 13 の重鎖 CDR アミノ酸配列及び配列番号 14 ~ 16 の軽鎖 CDR アミノ酸配列、(ii) 配列番号 17 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 18 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は (iii) 配列番号 19 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 20 の軽鎖アミノ酸配列を含む、第 2 の共治療有効量の抗 TNF 抗体を投与することと、を含み、前記方法が、潰瘍性大腸炎を治療するのに有効かつ臨床的に安全であり、前記患者が、Mayo スコア、部分的 Mayo スコア、潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指数 (UCEIS)、マーカー CRP 及び / 又は便中カルプロテクチン、並びに患者報告アウトカム及び症状尺度からなる群から選択される臨床評価項目に基づく臨床的応答を示す、方法。

[14] 前記抗 TNF 抗体及び前記抗 IL - 23 p 19 抗体が、1 : 2 ~ 2 : 1 (w / w) の比で投与される、上記 [13] に記載の方法。

[15] 前記抗 TNF 抗体及び前記抗 IL - 23 p 19 抗体が、15 : 1 ~ 400 : 1 (w / w) の比で投与される、上記 [13] に記載の方法。

[16] 前記抗 IL - 23 p 19 抗体及び前記抗 TNF 抗体が、同時に投与される、上記 [13] に記載の方法。

[17] 前記抗 IL - 23 p 19 抗体及び前記抗 TNF 抗体が、順次投与される、上記 [13] に記載の方法。

[18] 前記抗 IL - 23 p 19 抗体及び前記抗 TNF 抗体が、互いに 1 日以内に投与される、上記 [13] に記載の方法。

[19] 前記抗 IL - 23 p 19 抗体が、200 mg の初回静脈内投与量、4 週目及び 8 週目に 200 mg の静脈内投与量、並びに 8 週間毎に 100 mg の後続皮下投与量で投与され、前記抗 TNF 抗体が、200 mg の初回皮下投与量、並びに 2、6、及び 10 週目に 100 mg の後続皮下投与量で投与される、上記 [13] に記載の方法。

[20] 前記患者が、Mayo スコア、部分的 Mayo スコア、潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指数 (UCEIS)、マーカー CRP 及び / 又は便中カルプロテクチン、並びに患者報告アウトカム及び症状尺度からなる群から選択される臨床評価項目に基づく臨床的寛解を示す、上記 [19] に記載の方法。

[21] 前記臨床評価項目が、初期治療の約 12 週間後に測定される、上記 [20] に記載の方法。

[22] 前記臨床評価項目が、前記 Mayo スコアに基づく、上記 [20] に記載の方法。

[23] 炎症性腸疾患を有する患者における結腸の炎症を軽減する方法であって、

a) 第 1 の共治療有効量の抗 IL - 23 p 19 抗体その抗原結合断片を投与することと、

b) 第 2 の共治療有効量の抗 TNF 抗体その抗原結合断片を投与することと、を含み、前記方法が、前記患者の前記結腸の炎症を正常な対象の結腸と匹敵するレベルまで軽減するのに有効かつ臨床的に安全である、方法。

[24] 前記抗 IL - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片及び前記抗 TNF 抗体又はその抗原結合断片の投与後に、前記炎症が、前記患者の前記結腸からの組織試料において最低限又は正常である、上記 [23] に記載の方法。

[25] 前記抗 IL - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片及び前記抗 TNF 抗体又はその抗原結合断片の投与後に、腺欠損が、前記患者の前記結腸からの組織試料において最低限又は正常である、上記 [23] に記載の方法。

[26] 前記抗 IL - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片及び前記抗 TNF 抗体又はその抗原結合断片の投与後に、びらんが、前記患者の前記結腸からの組織試料において最低限又は正常である、上記 [23] に記載の方法。

10

20

30

40

50

[2 7] 前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片の投与後に、粘膜厚及び過形成が独立して、前記患者の前記結腸からの組織試料において最低限又は正常である、上記 [2 3] に記載の方法。

[2 8] 前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片の投与後に、前記結腸の組織病理が、正常組織の組織病理と同一である、上記 [2 3] に記載の方法。

[2 9] 前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片が、 a) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、 b) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は c) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 1 0 の軽鎖アミノ酸配列を含み、前記抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、 d) 配列番号 1 1 ~ 1 3 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 1 4 ~ 1 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、 e) 配列番号 1 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 1 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は f) 配列番号 1 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 2 0 の軽鎖アミノ酸配列を含む、上記 [2 3] に記載の方法。

[3 0] 前記抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片及び前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片が、 1 : 2 ~ 2 : 1 (w / w) の比で投与される、上記 [2 9] に記載の方法。

[3 1] 前記抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片及び前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片が、 1 5 : 1 ~ 4 0 0 : 1 (w / w) の比で投与される、上記 [2 9] に記載の方法。

[3 2] 前記 a) 抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記 b) 抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、同時に投与される、上記 [2 9] に記載の方法。

[3 3] 前記 a) 抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記 b) 抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、順次投与される、上記 [2 9] に記載の方法。

[3 4] 前記 a) 抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記 b) 抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、互いに 1 日以内に投与される、上記 [2 9] に記載の方法。

[3 5] 患者における炎症性腸疾患を治療し、かつ前記患者における体重減少を軽減する方法であって、

a) 第 1 の共治療及び体重軽減に有効かつ臨床的に安全な量の抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、

b) 第 2 の共治療及び体重軽減に有効かつ臨床的に安全な量の抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、を含む、方法。

[3 6] 前記抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片及び前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片が、 1 5 : 1 ~ 4 0 0 : 1 (w / w) の比で投与される、上記 [3 5] に記載の方法。

[3 7] 前記 a) 抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記 b) 抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、同時に投与される、上記 [3 5] に記載の方法。

[3 8] 前記 a) 抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記 b) 抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、順次投与される、上記 [3 5] に記載の方法。

[3 9] 前記 a) 抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片及び前記 b) 抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、互いに 1 日以内に投与される、上記 [3 5] に記載の方法。

[4 0] 前記抗 I L - 2 3 p 1 9 抗体又はその抗原結合断片が、 a) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、 b) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は c) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 1 0 の軽鎖アミノ酸配列を含み、前記抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片が、 d) 配列番号 1 1 ~ 1 3 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 1 4 ~ 1 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配列、 e) 配列番号 1 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 1 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は f) 配列番号 1 9 の重鎖アミノ

10

20

30

40

50

酸配列及び配列番号 20 の軽鎖アミノ酸配列を含む、上記 [35] に記載の方法。

[41] ヒト患者における中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎の治療方法であって、
 a) (i) 配列番号 1 ~ 3 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 C D R
 アミノ酸配列、(i i) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可
 変領域アミノ酸配列、又は (i i i) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 10 の
 軽鎖アミノ酸配列の配列を含む、0 . 0005 ~ 0 . 002 mg / kg の抗 I L - 23 p
 19 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、

b) (i v) 配列番号 11 ~ 13 の重鎖 C D R アミノ酸配列及び配列番号 14 ~ 16 の
 軽鎖 C D R アミノ酸配列、(v) 配列番号 17 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号
 18 の軽鎖可変領域アミノ酸配列、又は (v i) 配列番号 19 の重鎖アミノ酸配列及び配
 列番号 20 の軽鎖アミノ酸配列の配列を含む、0 . 020 ~ 0 . 125 mg / kg の抗 T
 N F 抗体又はその抗原結合断片を投与することと、を含む、方法。

[42] 前記方法が、前記潰瘍性大腸炎を治療するのに有効で臨床的に安全である、上
 記 [41] に記載の方法。

[43] 前記患者が、M a y o スコア、部分的 M a y o スコア、潰瘍性大腸炎の内視鏡
 的重症度指数 (U C E I S)、マーカー C R P 及び / 又は便中カルプロテクチン、並びに
 患者報告アウトカム及び症状尺度からなる群から選択される臨床評価項目に基づく臨床的
 寛解を示す、上記 [42] に記載の方法。

[44] 前記抗 I L - 23 p 19 抗体が、医薬組成物の 7 . 9 % (w / v) のスクロー
 ス、4 . 0 m M のヒスチジン、6 . 9 m M の L - ヒスチジン塩酸塩水和物 ; 0 . 05
 3 % (w / v) のポリソルベート 80 の前記組成物の水溶液中に 100 mg / m L で存在
 し、前記抗 T N F 抗体が、医薬組成物の 4 . 1 % (w / v) のソルビトール、5 . 6 m
 M の L - ヒスチジン及び L - ヒスチジン塩酸塩水和物 ; 0 . 015 % (w / v) のポ
 リソルベート 80 の前記組成物の水溶液中に 100 mg / m L で存在する、上記 [41]
 に記載の方法。

[45] 炎症性障害を治療するための組み合わせ療法において使用するための a) 抗 I
 L 23 阻害剤及び b) 抗 T N F 阻害剤の組成物を含む医薬製品であって、第 1 の共治療
 有効かつ臨床的に安全な量の I L - 23 阻害剤及び

第 2 の共治療有効かつ臨床的に安全な量の T N F 阻害剤が患者に投与され、前記患者
 が臨床的応答を示す、医薬製品。

[46] 前記抗 I L 23 阻害剤が、抗 I L - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片であ
 り、前記 T N F 阻害剤が、抗 T N F 抗体又はその抗原結合断片であり、前記炎症性障
 害が、炎症性腸障害である、上記 [45] に記載の製品。

[47] 前記炎症性腸障害が潰瘍性大腸炎であり、前記抗 I L - 23 p 19 抗体がグセ
 ルクマブであり、前記抗 T N F 抗体がゴリムマブであり、前記抗 I L - 23 p 19 抗体
 及び抗 T N F 抗体が本明細書に記載の方法に従って投与される、上記 [46] に記載の
 製品。

[48] 患者における潰瘍性大腸炎を治療する方法であって、治療有効かつ臨床的に安
 全な量の抗 I L - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

[49] 前記抗 I L - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片が、a) 配列番号 1 ~ 3 の
 重鎖相補性決定領域 (C D R) アミノ酸配列及び配列番号 4 ~ 6 の軽鎖 C D R アミノ酸配
 列、b) 配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸
 配列、又は c) 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 10 の軽鎖アミノ酸配列を含
 む、上記 [48] に記載の方法。

[50] 前記抗 I L - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片が、グセルクマブである、
 上記 [49] に記載の方法。

[51] 前記抗 I L - 23 p 19 抗体又はその抗原結合断片が、200 mg、600 m
 g、又は 1200 mg の初回投与量、並びに前記初回投与量の 2 週間後、前記初回投与量
 の 6 週間後、前記初回投与量の 10 週間後、及び 10 週目の前記投与量後に 4 週間毎又は
 8 週間毎に 100 mg の投与量で投与される、上記 [49] に記載の方法。

10

20

30

40

50

[5 2] 前記患者が、M a y oスコア、部分的M a y oスコア、潰瘍性大腸炎の内視鏡的重症度指数（U C E I S）、マーカーC R P及び/又は便中カルプロテクチン、並びに患者報告アウトカム及び症状尺度からなる群から選択される臨床評価項目に基づく臨床的応答を示す、上記[4 9]に記載の方法。

10

20

30

40

50