

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-537105

(P2017-537105A)

(43) 公表日 平成29年12月14日(2017.12.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 5
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	4 H 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	C 0 7 K 16/28 Z N A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁)

(21) 出願番号 特願2017-528845 (P2017-528845)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月25日 (2015.11.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年6月1日 (2017.6.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/062705
 (87) 国際公開番号 WO2016/086147
 (87) 国際公開日 平成28年6月2日 (2016.6.2)
 (31) 優先権主張番号 62/084,815
 (32) 優先日 平成26年11月26日 (2014.11.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500287639
 ミレニアム ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 MILLENNIUM PHARMACE
 UTICALS, INC.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 3 9, ケンブリッジ, ランズダウン
 ストリート 4 0
 (71) 出願人 517182893
 ラッシュ, カレン エル.
 アメリカ合衆国 イリノイ 6 0 0 1 5
 ディアフィールド, ワン タケダ パーク
 ウェイ, シー/オー タケダ ファーマシ
 ユーティカルズ ユー. エス. エイ., イン
 コーポレイテッド

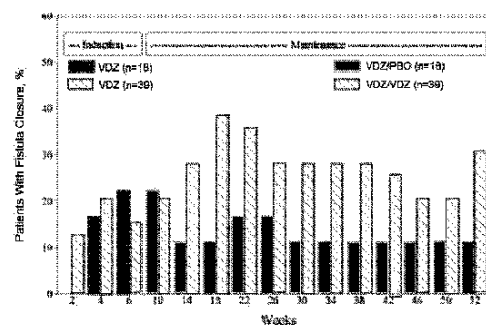
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 瘻孔を伴うクローン病の治療用ベドリズマブ

(57) 【要約】

瘻孔を伴うクローン病にかかっているヒト患者の治療方法であって、瘻孔を伴うクローン病にかかっている患者に、ヒト 4-7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体を投与することを含み、ヒト患者は、抗体の投与前に外科的に設置された排液線を有し、かつこの投与レジメンが瘻孔（複数可）治癒を誘導する、方法。

FIG. 1. Fistula closure by study visit (maintenance ITT population)



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

瘻孔を伴うクローン病にかかっているヒト患者の治療方法であって、下記工程：
瘻孔を伴うクローン病にかかっている患者に、ヒト 4 7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体を下記投与レジメン：

- a . 静脈内注入として初期用量 3 0 0 m g の前記ヒト化抗体；
- b . 続いて前記初期用量後約 2 週間で静脈内注入として第 2 後続用量 3 0 0 m g の前記ヒト化抗体；
- c . 続いて前記初期用量後約 6 週間で静脈内注入として第 3 後続用量 3 0 0 m g の前記ヒト化抗体；
- d . 続いて前記初期用量後約 1 0 週間で静脈内注入として第 4 後続用量 3 0 0 m g の前記ヒト化抗体；
- e . 続いて前記初期用量後約 1 4 週間で静脈内注入として第 5 後続用量 3 0 0 m g の前記ヒト化抗体；
- f . 続いて必要に応じて前記第 5 後続用量の前記ヒト化抗体後 8 週間毎に静脈内注入として第 6 後続用量及び後続用量 3 0 0 m g の前記ヒト化抗体

に従って投与する工程を含み、

前記ヒト患者は、前記抗体の投与前に外科的に設置された排液線を有し、

前記投与レジメンは、瘻孔（複数可）治癒を誘導し；かつ

さらに前記ヒト化抗体は、非ヒト起源の抗原結合領域と、ヒト起源の抗体の少なくとも一部とを含み、前記ヒト化抗体は、前記 4 7 複合体に対する結合特異性を有し、前記抗原結合領域は、下記 C D R s：

- 軽鎖：C D R 1 配列番号 7
C D R 2 配列番号 8 及び
C D R 3 配列番号 9；ならびに
- 重鎖：C D R 1 配列番号 4
C D R 2 配列番号 5 及び
C D R 3 配列番号 6

を含む、前記方法。

【請求項 2】

前記瘻孔が、1 つ以上の排液性瘻孔である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記瘻孔（複数可）が、1 つ以上の肛門周囲瘻孔（複数可）である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記瘻孔（複数可）治癒が、3 0 週目における瘻孔（複数可）治癒の磁気共鳴画像法（M R I）評価によって測定される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

少なくとも 5 0 % の排液性瘻孔が閉鎖される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記少なくとも 5 0 % の排液性瘻孔が、前記初期用量の前記ヒト化抗体後 1 4 週間までに閉鎖される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

1 0 0 % の排液性瘻孔（複数可）が閉鎖される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記患者が、免疫調節薬、腫瘍壊死因子拮抗薬またはその組み合わせの少なくとも 1 つとの十分な反応の欠如、またはそれに対する反応の喪失を有したか、またはそれによる治療に不耐性であった、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記クローン病が、中等度に活動性から重度に活動性のクローン病である、請求項 1 ~

10

20

30

40

50

4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記投与レジメンが、前記患者が用いる排液パッドの減少、排除または減少及び排除をもたらす、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

前記ヒト化抗体が、約30分で前記患者に投与される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

前記ヒト化抗体が、凍結乾燥製剤から再構成される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

さらに前記ヒト化抗体が再構成されて安定液体製剤となる、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記患者が、コルチコステロイドとの十分な反応の欠如またはコルチコステロイドに対する反応の喪失を有した、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記免疫調節薬が、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、またはメトトレキサートである、請求項8に記載の方法。

【請求項16】

前記治療が、前記患者のPD AISコアまたはCD AISコアによって測定される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

前記患者の前記PD AISコアが、ベースラインから少なくとも3点減少する、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記ヒト化抗体が、配列番号1のアミノ酸20～140の重鎖可変領域配列を有する、先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

前記ヒト化抗体が、配列番号2のアミノ酸20～131の軽鎖可変領域配列を有する、先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

前記ヒト化抗体が、配列番号1のアミノ酸20～470を含む重鎖及び配列番号2のアミノ酸20～238を含む軽鎖を有する、請求項18または19に記載の方法。

【請求項21】

前記ヒト化抗体がベドリズマブである、先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

瘻孔を伴うクローン病にかかっているヒト患者の治療方法であって、下記工程：
瘻孔を伴うクローン病にかかっている患者に、ヒト47インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体を下記投与レジメン：

- a. 静脈内注入として初期用量300mgの前記ヒト化抗体；
 - b. 続いて前記初期用量後約2週間で静脈内注入として第2後続用量300mgの前記ヒト化抗体；
 - c. 続いて前記初期用量後約6週間で静脈内注入として第3後続用量300mgの前記ヒト化抗体；
 - d. 続いて前記初期用量後約14週間で静脈内注入として第4後続用量300mgの前記ヒト化抗体；
 - e. 続いて必要に応じて第5後続用量の前記ヒト化抗体後8週間毎に静脈内注入として第5後続用量及び後続用量300mgの前記ヒト化抗体
- に従って投与する工程を含み、
前記ヒト患者は、前記抗体の投与前に外科的に設置された排液線を有し、

10

20

30

40

50

前記投与レジメンは瘻孔（複数可）治癒を誘導し；かつ
さらに前記ヒト化抗体は、非ヒト起源の抗原結合領域と、ヒト起源の抗体の少なくとも一部とを含み、前記ヒト化抗体は、前記 4 7 複合体に対する結合特異性を有し、前記抗原結合領域は、下記 C D R s :

軽鎖：C D R 1 配列番号 7
C D R 2 配列番号 8 及び
C D R 3 配列番号 9 ; ならびに
重鎖：C D R 1 配列番号 4
C D R 2 配列番号 5 及び
C D R 3 配列番号 6

10

を含む、前記方法。

【請求項 2 3】

前記瘻孔（複数可）が、1つ以上の排液性瘻孔である、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記瘻孔（複数可）が、1つ以上の肛門周囲瘻孔である、請求項 2 2 または 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記瘻孔（複数可）治癒が、30週目における瘻孔（複数可）治癒の磁気共鳴画像法（MRI）評価によって測定される、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 6】

少なくとも 50% の排液性瘻孔が閉鎖される、請求項 2 3 に記載の方法。

20

【請求項 2 7】

前記少なくとも 50% の排液性瘻孔が、前記初期用量の前記ヒト化抗体後 1 4 週間までに閉鎖される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

100% の排液性瘻孔が閉鎖される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記患者が、免疫調節薬、腫瘍壊死因子拮抗薬またはその組み合わせの少なくとも 1 つとの十分な反応の欠如、またはそれに対する反応の喪失を有したか、またはそれによる治療に不耐性であった、請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 3 0】

前記免疫調節薬が、アザチオプリン、6 -メルカプトプリン、またはメトトレキサートである、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記クローン病が、中等度に活動性から重度に活動性のクローン病である、請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記投与レジメンが、前記患者が用いる排液パッドの減少、排除または減少及び排除をもたらす、請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記ヒト化抗体が、約 30 分で前記患者に投与される、請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 3 4】

前記ヒト化抗体が、凍結乾燥製剤から再構成される、請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 5】

さらに前記ヒト化抗体が再構成されて安定液体製剤となる、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記患者が、コルチコステロイドとの十分な反応の欠如またはコルチコステロイドに対する反応の喪失を有した、請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 37】

前記治療が、前記患者の P D A I スコアまたは C D A I スコアによって測定される、請求項 22 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

前記患者の前記 P D A I スコアが、ベースラインから少なくとも 3 点減少する、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記ヒト化抗体が、配列番号 1 のアミノ酸 20 ~ 140 の重鎖可変領域配列を有する、請求項 22 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

前記ヒト化抗体が、配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 131 の軽鎖可変領域配列を有する、請求項 22 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

前記ヒト化抗体が、配列番号 1 のアミノ酸 20 ~ 470 を含む重鎖及び配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 238 を含む軽鎖を有する、請求項 39 または 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記ヒト化抗体がペドリズマブである、請求項 22 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2014年11月26日に提出された米国仮出願第62/084,815号の利益を主張する。上記出願の全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

背景

例えば、潰瘍性大腸炎及びクローン病 (C D) などの炎症性腸疾患 (I B D) は、胃腸管の炎症を伴う衰弱性及び進行性疾患であり得る。 I B D の治療としては、抗炎症薬 (例えば、コルチコステロイド及びスルファサラジン) 、免疫抑制薬 (例えば、6 - メルカプトプリン、シクロスポリン及びアザチオプリン) 及び外科手術 (例えば、結腸切除術) があつた。 Podolsky, New Engl. J. Med., 325: 928 - 937 (1991) 及び Podolsky, New Engl. J. Med., 325: 1008 - 1016 (1991) 。 この疾患は進行するので、治療は、患者を副作用の漸進的リスク及び生活の質の喪失にさらすレジメンに進む。

【0003】

潰瘍性大腸炎における結腸に限定されたびまん性、表在性、持続的炎症とは対照的に、クローン病の炎症は限局性であり、貫壁性であることがあり、口から肛門までの胃腸 (G I) 管のいずれのセグメントをも巻き込み得る。 C D の罹患率は、約 150 / 米国の人口 100,000 及び約 125 / 西欧の人口 100,000 である。特徴的病態は、好中球及びマクロファージから成る慢性炎症性浸潤物に関わる。 C D の顕著な特徴としては、肉芽腫性炎症及びアフタ性潰瘍化が挙げられる。 C D は、現時点で医学的にも外科的にも治療できない。

【0004】

瘻孔は、2つの上皮裏打ち面間の肉芽組織の慢性管である。瘻孔を伴う C D は、 C D 患者に影響を与える明確な疾患サブタイプである。瘻孔を伴う C D を有する患者は、肛門痛、膿性分泌物及び失禁という症状を経験し、高度な病的状態につながり、生活の質が損なわれる。

【0005】

瘻孔 (複数可) はまれに自然治癒するが、通常は医学療法又は外科手術を必要とする。

10

20

30

40

50

C D に対してはさまざまな医学的及び外科的選択肢が利用可能であるが、瘻孔（複数可）を有する患者は治療選択肢が制限される。肛門周囲 C D においてはアミノサリチル酸又はコルチコステロイドの役割が実証されていない。抗生物質が治癒に貢献し得るが、抗生物質は瘻孔（複数可）の補助療法として推奨される。チオプリン、瘻孔を伴うクローン病を治療する際に適度な効果を有し得るが、データは限定又は混同されている。腫瘍壊死因子（TNF）拮抗モノクローナル抗体であるインフリキシマブは、2つの前向き無作為化試験において瘻孔（複数可）治癒に有効であることが示されている。

【0006】

肛門周囲 C D の管理は困難であり、医療処置及び外科処置の両方を含めた包括的手法を必要とすることが多いので、抗 4 7 抗体、例えば、ベドリズマブの投与を含めた包括的療法から利益を得ることができる外科療法患者を治療する必要がある。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

発明の概要

本発明は、瘻孔を伴うクローン病の、4 7 インテグリンの拮抗薬、例えば抗 4 7 抗体（例えば、ベドリズマブ）による治療に関する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

したがって、第 1 態様において、本発明は、瘻孔を伴うクローン病にかかっているヒト患者の治療方法であって、瘻孔を伴うクローン病にかかっている患者に、ヒト 4 7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体を下記投与レジメン：a) 静脈内注入として初期用量 300 mg のヒト化抗体；b) 続いて初期用量後約 2 週間で静脈内注入として第 2 後続用量 300 mg のヒト化抗体；c) 続いて初期用量後約 6 週間で静脈内注入として第 3 後続用量 300 mg のヒト化抗体；d) 続いて初期用量後約 10 週間で静脈内注入として第 4 後続用量 300 mg のヒト化抗体；e) 続いて初期用量後約 14 週間で静脈内注入として第 5 後続用量 300 mg のヒト化抗体；f) 続いて必要に応じて第 5 後続用量のヒト化抗体後 8 週間毎に静脈内注入として第 6 後続用量及び後続用量 300 mg のヒト化抗体；に従って投与する工程を含み、ヒト患者は、抗体又は抗原結合フラグメントの投与前に外科的に設置された排液線（seton）を有し；投与レジメンは瘻孔（複数可）治癒を誘導し；かつさらにヒト化抗体は、非ヒト起源の抗原結合領域と、ヒト起源の抗体の少なくとも一部とを含み、ヒト化抗体は、4 7 複合体に対する結合特異性を有し、抗原結合領域は、下記 C D R s：軽鎖：C D R 1 配列番号 7、C D R 2 配列番号 8 及び C D R 3 配列番号 9；ならびに重鎖：C D R 1 配列番号 4、C D R 2 配列番号 5 及び C D R 3 配列番号 6 を含む、方法に関する。一部の実施形態では、瘻孔（複数可）は肛門周囲瘻孔（複数可）である。

20

30

【0009】

瘻孔（複数可）治癒は、30 週目における瘻孔（複数可）治癒の磁気共鳴画像法（MRI）評価によって測定可能である。一部の実施形態では、少なくとも 50% の排液性瘻孔が閉鎖される。一部の実施形態では、100% の排液性瘻孔が閉鎖される。患者は、免疫調節薬、腫瘍壊死因子拮抗薬及びその組み合わせの少なくとも 1 つとの十分な反応の欠如、またはそれに対する反応の喪失を有したことがあり得、またはそれによる治療に不耐性であった。一部の実施形態では、患者は、コルチコステロイドとの不十分な反応を有したことがあり得、またはコルチコステロイドに不耐性であったか、またはコルチコステロイドへの依存性を示した。

40

【0010】

一部の実施形態では、クローン病は中等度から重度に活動性のクローン病である。一部の実施形態では、クローン病は重度に活動性である。

【0011】

投与レジメンは、患者が用いる排液パッドの減少、排除または減少及び排除をもたらす

50

ことができる。

【0012】

一部の実施形態では、ヒト化抗体は約30分で患者に投与される。

【0013】

一部の実施形態では、ヒト化抗体は凍結乾燥製剤から再構成される。

【0014】

一部の実施形態では、ヒト化抗体が再構成されて安定液体製剤となる。

【0015】

一部の実施形態では、患者は、コルチコステロイドとの十分な反応の欠如またはコルチコステロイドに対する反応の喪失を有した。一部の実施形態では、免疫調節薬は、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、またはメトトレキサートである。

10

【0016】

治療は、患者のPDAIスコアまたはCDAIスコアによって測定可能である。一部の実施形態では、患者のPDAIスコアは、ベースラインから少なくとも3点減少する。

【0017】

ヒト化抗体は、配列番号1のアミノ酸20~140の重鎖可変領域配列を有し得る。

【0018】

ヒト化抗体は、配列番号2のアミノ酸20~131の軽鎖可変領域配列を有し得る。

【0019】

ヒト化抗体は、配列番号1のアミノ酸20~470を含む重鎖及び配列番号2のアミノ酸20~238を含む軽鎖を有し得る。一部の実施形態では、ヒト化抗体はベドリズマブである。

20

【0020】

別の態様において、本発明は、瘻孔を伴うクローン病にかかっているヒト患者の治療方法であって、瘻孔を伴うクローン病にかかっている患者に、ヒト47インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体を、下記投与レジメン：a) 静脈内注入として初期用量300mgのヒト化抗体；b) 続いて初期用量後約2週間で静脈内注入として第2後続用量300mgのヒト化抗体；c) 続いて初期用量後約6週間で静脈内注入として第3後続用量300mgのヒト化抗体；d) 続いて初期用量後約14週間で静脈内注入として第4後続用量300mgのヒト化抗体；e) 続いて必要に応じて第5後続用量のヒト化抗体後8週間毎に静脈内注入として第5後続用量及び後続用量300mgのヒト化抗体；に従って投与する工程を含み、ヒト患者は、抗体の投与前に外科的に設置された排液線を有し、投与レジメンは瘻孔（複数可）治癒を誘導し；かつさらにヒト化抗体は、非ヒト起源の抗原結合領域と、ヒト起源の抗体の少なくとも一部とを含み、ヒト化抗体は、47複合体に対する結合特異性を有し、抗原結合領域は、下記CDRs：軽鎖：CDR1配列番号7、CDR2配列番号8及びCDR3配列番号9；ならびに重鎖：CDR1配列番号4、CDR2配列番号5及びCDR3配列番号6を含む、方法に関する。一部の実施形態では、瘻孔（複数可）は肛門周囲瘻孔（複数可）である。

30

【0021】

瘻孔（複数可）治癒は、30週目における瘻孔（複数可）治癒の磁気共鳴画像法（MRI）評価によって測定可能である。一部の実施形態では、少なくとも50%の排液性瘻孔が閉鎖される。一部の実施形態では、100%の排液性瘻孔が閉鎖される。

40

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】瘻孔を伴う疾患を有する維持治療企図（intent to treat（ITT））集団の患者における瘻孔閉鎖までの平均時間を示すグラフである。プラセボ（PBO）群の患者は、6週間の導入期の0週目及び2週目にベドリズマブ（VDZ）を受けた。HR、ハザード比（95%CI）。維持ITT集団の全ての患者は、VDZによる導入治療を受けた。VDZ/PBO維持群の患者は、6週間の導入期にVDZを受けてから、46週間の維持期にPBOを受けた。VDZ/VDZ維持群の患者は、導入中にVDZを

50

受け、維持中に8週間毎又は4週間毎にVDZを受けた。

【図2】0週目に1つ以上の瘻孔を有する患者の研究来診によって瘻孔閉鎖を示すグラフである(維持ITT集団)。略語:PBO、プラセボ;VDZ、ベドリズマブ。VDZ/PBO群の患者は、6週間の導入期にVDZを受けてから、46週間の維持期にPBOを受けた。VDZ/VDZ群の患者は、導入中にVDZを受け、維持中に8週間毎又は4週間毎にVDZを受けた。

【図3】0週目に排液性瘻孔がない患者における排液性瘻孔開口までの平均時間を示すグラフである(維持ITT集団)。略語:PBO、プラセボ;VDZ、ベドリズマブ。VDZ/PBO群の患者は、6週間の導入期にVDZを受けてから、46週間の維持期にPBOを受けた。VDZ/VDZ群の患者は、導入中にVDZを受け、維持中に8週間毎又は4週間毎にVDZを受けた。

【発明を実施するための形態】

【0023】

詳細な説明

本発明は、少なくとも1つの瘻孔を有し、かつ薬物治療前に外科的に移植された排液線を有したことがあるクローン病患者の治療方法に関する。1つ以上のクローン病の瘻孔(複数可)を有する患者に最大の利益を与えるように、外科的排液線設置と47インテグリン拮抗薬、例えば抗47抗体(例えば、ベドリズマブ)との併用手法をデザインする。一部の実施形態では、治療は、クローン病の寛解を含む。一部の実施形態では、瘻孔(複数可)は肛門周囲瘻孔である。一部の実施形態では、瘻孔(複数可)は腸管皮膚または腹腔瘻孔である。一部の実施形態では、瘻孔(複数可)は直腸腔瘻でない。

【0024】

本発明の一態様は、瘻孔を伴うクローン病を有する対象の治療に用いる47インテグリン拮抗薬(例えば、ベドリズマブ)を含み、対象の瘻孔(複数可)は、外科移植排液線を受けている。

【0025】

定義

用語「医薬製剤」は、抗体の生物活性が有効となり得るような形態で、抗47抗体などの47拮抗薬を含有し、かつ該製剤が投与されることになる対象に容認しがたいほど毒性である追加成分を含有しない製剤を指す。

【0026】

細胞表面分子である「47インテグリン」、または「47」は、4鎖(CD49D、ITGA4)及び7鎖(ITGB7)のヘテロダイマーである。各鎖は、相互のインテグリン鎖を有するヘテロダイマーを形成して、4₁またはE₇を形成することができる。ヒト4₁及び7₁遺伝子(それぞれ、ジェンバンク(National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD) RefSeq受入番号NM_000885及びNM_000889)は、B及びTリンパ球、特にメモリーCD4+リンパ球によって発現される。多くのインテグリンの典型である47は、静止状態または活性化状態のいずれかで存在し得る。47に対するリガンドとしては、血管細胞接着分子(VCAM)、フィブロネクチン及び粘膜アドレシン(MAdCAM(例えば、MAdCAM1))がある。

【0027】

「47拮抗薬」は、47インテグリンの機能に拮抗するか、該機能を低減させるか又は抑制する分子である。該拮抗薬は、47インテグリンとそのリガンドの1つ以上との相互作用に拮抗し得る。47拮抗薬は、ヘテロダイマーまたは47インテグリンの両鎖を必要とする複合体のどちらかの鎖と結合し得るか、あるいは47拮抗薬はMAdCAMなどのリガンドと結合し得る。47拮抗薬は、該結合機能を果たし得る抗体、例えば抗47インテグリン抗体または「抗47抗体」であり得る。一部の実施形態では、抗47抗体などの47拮抗薬は、「47複合体に対する結合特異性」を有し、47に結合するが、4₁またはE₇には結合しない

10

20

30

40

50

。

【0028】

本明細書における用語「抗体」又は「抗体（複数）」は広い意味で用いられ、詳細には、全長抗体、抗体ペプチド（複数可）または免疫グロブリン（複数可）、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つの全長抗体（例えば、異なる抗原またはエピトープへの抗体の抗原結合領域を含む各部分）から形成される多特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ならびに前述したもの、例えば、抗体またはそれが由来する抗体のいずれかの個々の抗原結合フラグメント、例えば、dAbs、scFv、Fab、F(ab)₂、Fab'などを含め、ヒト抗体、非ヒト種由来のヒト化抗体及び組換え抗原結合形、例えばモノボディ（monobodies）及びダイアボディ（diabodies）を含めて網羅する。

10

【0029】

用語「ヒト抗体」には、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の配列を有する抗体、例えばヒト免疫グロブリン遺伝子を有するトランスジェニックマウス（例えば、遺伝子操作されたマウスXENOMOUSE（Abgenix, Fremont, CA）、HUMAB-MOUSE（登録商標）、KIRIN TC MOUSE（商標）導入染色体（transchromosome）マウス、KMMOUSE（登録商標）（MEDAREX, Princeton, NJ））、ヒトファージファージディスプレイライブラリ、ヒト骨髓腫細胞、またはヒトB細胞に由来する抗体が含まれる。

20

【0030】

本明細書で使用する用語「モノクローナル抗体」は、実質的に同種の抗体集団から得られる抗体を指し、すなわち、この集団を構成する個々の抗体は、モノクローナル抗体の産生中に生じ得る可能なパリアントを除いて、同一であり及び/または同一エピトープと結合し、該パリアントは一般的に微量で存在する。典型的にさまざまな決定基（エピトープ）に対して作られるさまざまな抗体を含むポリクローナル抗体製剤とは対照的に、各モノクローナル抗体は、該抗原に関して単一の決定基に対して作られる。修飾子「モノクローナル」は、実質的に同種の抗体集団から得られるとしての抗体の特徴を表し、いずれかの特定方法による抗体産生を必要とすると解釈すべきでない。例えば、本発明に従って使用するべきモノクローナル抗体は、最初にKohler et al., Nature, 256: 495 (1975)によって記載されたハイブリドーマ法により作製可能であり、または組換えDNA法（例えば、米国特許第4,816,567号参照）によって作製可能である。また、「モノクローナル抗体」は、例えば、Clackson et al., Nature, 352: 624-628 (1991)及びMarks et al., J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991)に記載の技術を用いて、ファージ抗体ライブラリから単離可能である。

30

【0031】

本明細書のモノクローナル抗体には、特に、重鎖及び/または軽鎖の一部が、特定種に由来するかまたは特定抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応配列と同一もしくはそれに相同性であり、同時に鎖（複数可）の残部は、別の種由来であるかまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応配列と同一であるかまたはそれに相同性である「キメラ」抗体、ならびに該抗体のフラグメント（それらが所望の生物活性を示す限り）が含まれる（米国特許第4,816,567号；及びMorrisson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)）。本明細書で興味のあるキメラ抗体としては、非ヒト霊長類（例えばOld World Monkey, Apeなど）由来の可変ドメイン抗原結合配列及びヒト定常領域配列を含む「霊長類化（primatized）」抗体が挙げられる。

40

。

【0032】

本発明の製剤において調製されたヒト化抗体の「抗原結合フラグメント」は、抗47抗体の重鎖及び/または軽鎖の少なくとも可変領域を含む。例えば、ベドリズマブの抗

50

原結合フラグメントは、配列番号2のヒト化軽鎖配列のアミノ酸残基20～131を含む。該抗原結合フラグメントの例としては、当技術分野で知られているヒト化抗体のFabフラグメント、Fab'フラグメント、scFv及びF(ab')₂フラグメントが挙げられる。本発明のヒト化抗体の抗原結合フラグメントは、酵素開裂によるかまたは組換え技術によって作製可能である。例えば、パインまたはペプシン開裂を用いて、それぞれFabまたはF(ab')₂フラグメントを生成することができる。天然の終結部位の上流に1つ以上の終結コドンが導入されている抗体遺伝子を用いて種々の切断形態で抗体を作製することもできる。例えば、重鎖のCH₁ドメイン及びヒンジ領域をコードするDNA配列を含むように、F(ab')₂フラグメントの重鎖をコードする組換えコンストラクトをデザインすることができる。一態様では、抗原結合フラグメントは、47インテグリンのその1つ以上のリガンド(例えば、粘膜アドレシンMAdCAM(例えば、MAdCAM1)、フィブロネクチン)への結合を抑制する。

10

【0033】

抗体のパイン消化は、「Fab」フラグメントと呼ばれる2つの同一抗原結合フラグメントを生成し、それぞれ単一の抗原結合部位、及び残余の「Fc」フラグメントを有し、その名称は、容易に結晶化するその能力を反映している。ペプシン処理は、2つの抗原結合部位を有し、それでも抗原を架橋できるF(ab')₂フラグメントを生じさせる。

【0034】

「Fv」は、非共有結合状態の1つの重鎖可変ドメイン及び1つの軽鎖可変ドメインのダイマーから成る抗体フラグメントである。

20

【0035】

Fabフラグメントは、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第1定常ドメイン(CH₁)をも含有する。Fab'フラグメントは、重鎖CH₁ドメインのカルボキシ末端に、抗体ヒンジ領域からの1つ以上のシステインを含め、数個の残基を加えることによって、Fabフラグメントと異なる。Fab'-SHは、本明細書では、定常ドメインのシステイン残基(複数可)が少なくとも1つのフリーのチオール基を有するFab'についての記号表示である。F(ab')₂抗体フラグメントは、最初はそれらの間にヒンジシステインを有するFab'フラグメント対として生成された。抗体フラグメントの他の化学的カップリングも知られている。

【0036】

「単鎖Fv」または「scFv」抗体フラグメントは、抗体のV_H及びV_Lドメインを含み、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖内に存在する。一態様では、Fvポリペプチドは、V_H及びV_Lドメイン間にポリペプチドリッカーをさらに含み、scFvが抗原結合に望ましい構造を形成できるようにする。scFvの概説についてはPluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds, Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)を参照されたい。

30

【0037】

用語「ダイアボディ」は、2つの抗原結合部位を有する小さい抗体フラグメントを指し、このフラグメントは、同ポリペプチド鎖(V_H-V_L)内で可変軽鎖ドメイン(V_L)に結合した可変重鎖ドメイン(V_H)を含む。同鎖上で2つのドメイン間の対合を可能にするためには短すぎるリンカーを使用することによって、該ドメインを別の鎖の相補ドメインと対にさせ、2つの抗原結合部位を作り出す。ダイアボディは、例えば、EP404,097; WO93/11161; 及びHollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 6444-6448 (1993)にさらに完全に記載されている。

40

【0038】

「全長抗体」は、抗原結合可変領域ならびに軽鎖定常ドメイン(C_L)及び重鎖定常ドメインC_{H1}、C_{H2}及びC_{H3}を含む抗体である。定常ドメインは、天然配列定常ドメ

50

イン（例えばヒト天然配列定常ドメイン）またはそのアミノ酸配列バリエーションであり得る。一態様では、全長抗体は、1つ以上のエフェクター機能を有する。

【0039】

本明細書における「アミノ酸配列バリエーション」抗体は、主要種抗体と異なるアミノ酸配列を有する抗体である。通常、アミノ酸配列バリエーションは、主要種抗体と少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%の相同性を有するであろう。アミノ酸配列バリエーションは、主要種抗体のアミノ酸配列内またはそれに隣接する特定位置に置換、欠失、及び/または付加を有するが、抗原結合活性を保持している。抗体の定常領域の配列の変化は、抗原結合活性に与える影響が可変領域の変化より少ないであろう。可変領域においては、アミノ酸配列バリエーションは、主要種抗体と少なくとも約90%相同、少なくとも約95%相同、少なくとも約97%相同、少なくとも約98%相同、または少なくとも約99%相同であろう。

10

【0040】

「相同性」は、アミノ酸配列バリエーションにおいて、配列を整列させ、必要ならば、ギャップを挿入して最大相同性パーセントを達成した後同一である残基の百分率と定義される。このアラインメントのための方法及びプログラムは技術上周知である。

【0041】

「治療用モノクローナル抗体」は、ヒト対象の治療に用いる抗体である。本明細書で開示する治療用モノクローナル抗体には、抗47抗体が含まれる。

【0042】

本明細書における「グリコシル化バリエーション」抗体は、主要種抗体に結合した1つ以上の炭水化物部分と異なる1つ以上の炭水化物部分が結合している抗体である。本明細書におけるグリコシル化バリエーションの例としては、そのFc領域に、G0オリゴ糖構造の代わりに、G1またはG2オリゴ糖構造が結合している抗体、その1または2つの軽鎖に1または2つの炭水化物部分が結合している抗体、抗体の1または2つの重鎖に炭水化物部分が結合していない抗体など、及びグリコシル化変化の組み合わせが挙げられる。

20

【0043】

抗体「エフェクター機能」は、抗体のFc領域（天然配列Fc領域またはアミノ酸配列バリエーションFc領域）に起因し得る当該生物活性を指す。抗体エフェクター機能の例としては、C1q結合性；補体依存性細胞傷害性；Fc受容体結合性；抗体依存性細胞介在性細胞傷害性（ADCC）；貪食性；細胞表面受容体（例えばB細胞受容体：BCR）の下方制御）などが挙げられる。興味のある分子のADCC活性を評価するために、インビトロADCCアッセイ、例えば米国特許第5,500,362号または第5,821,337号に記載のものを行なう。

30

【0044】

それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、全長抗体を異なる「クラス」に割り当てることができる。全長抗体の以下の5つの主クラス：IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMがあり、これらのいくつかをさらに「サブクラス」（イソ型）、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、及びIgA2に分けることができる。異なるクラスの抗体に対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、 κ 、 λ 、 μ 、及び δ と呼ばれる。異なるクラスの抗体のサブユニット構造及び三次元配置は周知である。

40

【0045】

いずれの脊椎動物種からの抗体の「軽鎖」をもそれらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（ κ ）及びラムダ（ λ ）と呼ばれる2つの明らかに異なる型の1つに割り当てることができる。

【0046】

本明細書で使用する場合の用語「超可変領域」は、抗原結合の原因である、抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は、一般的に「相補性決定領域」または「CDR」（例えば軽鎖可変ドメインの残基24~34（L1）、50~56（L2）及び89~97（L3

50

）ならびに重鎖可変ドメインの残基 31～35 (H1)、50～65 (H2) 及び 95～102 (H3); Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991) 及び/または「超可変ループ」からの当該残基 (例えば軽鎖可変ドメインの残基 26～32 (L1)、50～52 (L2) 及び 91～96 (L3) ならびに重鎖可変ドメインの残基 26～32 (H1)、53～55 (H2) 及び 96～101 (H3); Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987) を含む。「フレームワーク領域」または「FR」残基は、ここで定義した超可変領域残基以外の当該可変ドメイン残基である。超可変領域またはその CDR を 1 つの抗体鎖から別の抗体鎖もしくは別のタンパク質に移して、結果として生じる (複合) 抗体または結合タンパク質への抗原結合特異性を与えることができる。

【0047】

非ヒト (例えば、げっ歯類) 抗体の「ヒト化」形は、非ヒト抗体由来の最小配列を含有するキメラ抗体である。大部分、ヒト化抗体はヒト免疫グロブリン (レシピエント抗体) であり、レシピエントの超可変領域からの残基は、所望の特異性、親和性、及び能力を有する非ヒト種 (ドナー抗体)、例えばマウス、ラット、ウサギまたは非ヒト霊長類の超可変領域からの残基で置き換えられる。一部の例では、ヒト抗体のフレームワーク領域 (FR) 残基は、対応する非ヒト残基で置き換えられる。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体には見られない残基を含み得る。これらの修飾を加えて抗体の性能をさらに精密にする。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも 1 つ、典型的には 2 つの可変ドメインの実質的に全てを含むことになり、超可変ループの全てまたは実質的に全ては、非ヒト抗体のものに対応し、FRs の全てまたは実質的に全ては、ヒト抗体配列のものである。ヒト化抗体は、任意選択的に抗体定常領域 (Fc)、典型的にはヒト抗体のもの少なくとも一部を含むことにもなる。さらなる詳細については、Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332: 323-329 (1988); 及び Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2: 593-596 (1992) を参照されたい。

【0048】

「親和性成熟」抗体は、その 1 つ以上の超可変領域に 1 つ以上の変化があり、その結果、当該変化 (複数可) がない親抗体に比べて、抗原に対する抗体の親和性が向上している抗体である。一態様では、親和性成熟抗体は、標的抗原に対してナノモルまたはピコモルでさえ親和性を有することになる。親和性成熟抗体は、当技術分野で知られている手段により産生される。Marks et al. Bio/Technology 10: 779-783 (1992) には、VH 及び VL ドメインのシャフリングによる親和性成熟が記載されている。CDR 及び/またはフレームワーク残基のランダム変異誘発が下記文献に記載されている: Barbas et al. Proc Nat. Acad. Sci, USA 91: 3809-3813 (1994); Schier et al. Gene 169: 147-155 (1995); Yelton et al. J. Immunol. 155: 1994-2004 (1995); Jackson et al., J. Immunol. 154 (7): 3310-9 (1995); 及び Hawkins et al., J. Mol. Biol. 226: 889-896 (1992)。

【0049】

「単離」抗体は、その天然環境の成分から同定及び分離及び/または回収された抗体である。特定実施形態では、抗体は、(1) ローリー法により決定した場合に 95 重量% 超え、あるいは、99 重量% 超えまで、または (2) スピニングカップシーケンエーター (spinning cup sequenator) を用いて N 末端もしくは内部アミノ酸配列の少なくとも 15 個の残基を得るのに十分な程度まで、または (3) クーマシーブ

10

20

30

40

50

ルーもしくは銀染色を用いて還元もしくは非還元条件下で SDS - PAGE による均一性まで精製されることになる。単離抗体には、抗体の自然環境の少なくとも1つの成分が存在しなくなるので、組換え細胞内原位置の抗体が含まれる。しかしながら、通常は、単離抗体は少なくとも1つの精製工程によって調製される。

【0050】

「治療」は、治療的処置および予防的または防止的処置の両方を指す。治療が必要なものには、既に疾患を有するもののみならず、疾患またはその再発を予防すべきものが含まれる。したがって、本明細書で治療すべき患者、例えば、ヒトは、疾患を有すると診断されてよく、または疾患の素因となるかもしくは疾患にかかりやすくよい。本明細書では用語「患者」及び「対象」を互換的に使用する。

10

【0051】

処方される抗体は、実質的に純粋であり、望ましくは実質的に均一である（すなわち、混入タンパク質などを含まない）。「実質的に純粋な」抗体とは、組成中のタンパク質の総重量に基づいて、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%または97重量%の抗体が含まれる組成を意味する。「実質的に均一な」抗体とは、タンパク質の総重量に基づいて、少なくとも約99重量%のタンパク質が特異性抗体、例えば、抗 4 7 抗体であるタンパク質が含まれる組成を意味する。

【0052】

本明細書で潰瘍性大腸炎対象に関して使用する「臨床寛解」とは、2点以下の完全メイヨースコア (Mayo score) 及び個々のサブスコアが1点より大きくないことを指す。クローン病の「臨床寛解」は、150点以下のCDAIスコアを指す。

20

【0053】

本明細書でクローン病対象に関して使用する「臨床反応」は、ベースライン(0週目)からのCDAIスコアの70点以上の低減を指す。

【0054】

本明細書で使用する場合、「治療失敗」は、疾患の悪化、クローン病の治療のためにレスキュー薬物療法または外科的処置が必要なことを指す。レスキュー薬物療法は、新たなまたは解決されていないクローン病の症状の治療に必要とされるいずれの新たな薬物療法またはベースライン薬物療法の用量のいずれの増加でもある（慢性下痢の制御用の止痢薬以外）。

30

【0055】

4 7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化モノクローナル抗体である抗 4 7 抗体ベドリズマブは、中等度に活動性から重度に活動性の潰瘍性大腸炎 (UC) 及びクローン病 (CD) を有する患者の治療に適応される。ベドリズマブは、炎症性腸疾患 (IBD) の治療用に現在市販されている他の生物学的薬剤、例えばナタリズマブ及び腫瘍壊死因子 (TNF) 拮抗薬などの作用機序と異なる新規の腸選択性作用機序を有する。細胞表面に発現した 4 7 に結合することによって、ベドリズマブは 4 7 拮抗薬であり、メモリー腸ホーミングTリンパ球のサブセットと上皮細胞上に発現した粘膜アドレシン細胞接着分子1 (MAdCAM1) との相互作用を遮断する。結果として、これらの細胞の炎症腸管組織への遊走が抑制される。

40

【0056】

CDの治療に用いる他の治療用モノクローナル抗体の薬物動態については以前に報告されている。いくつかの因子は、抗薬物抗体の存在、性別、身体サイズ、免疫抑制薬の同時使用、疾患タイプ、アルブミン濃度、及び全身炎症の程度を含め、これらの抗体のクリアランスの加速と関連する。さらに、薬物用量と区別して、これらの薬剤の多くについて、より高いトラフ薬物濃度がより高い効力と関連するように、効力と曝露との間の一貫した関係が観察されている。薬物クリアランスの差は、この観察にとって重要な説明であり得る。したがって、治療用抗体のクリアランスの決定のより良い理解は、薬物レジメンの最適化をもたらし得る。

【0057】

50

以前の研究において、ベドリズマブの単一用量の薬物動態学、薬物動力学（ $4 \sim 7$ 受容体飽和）、安全性、及び忍容性が、健康ボランティアにおいて $0.2 \sim 10 \text{ mg/kg}$ の用量範囲にわたって調査された（静脈内 [IV] 注入）（データ非公開）。ピーク濃度に到達した後、ベドリズマブ血清濃度は、濃度が約 $1 \sim 10 \text{ ng/mL}$ に達するまで一般的に双指数関数様式で低下した。その後、濃度は非線形様式で低下するようであった。ベドリズマブの複数用量の薬物動態学及び薬物動力学が、CDを有する患者において $0.5 \sim 2 \text{ mg/kg}$ のIV注入後及びUCを有する患者において $2, 6, 10 \text{ mg/kg}$ の注入後に調査された。UCを有する患者において、 $2 \sim 10 \text{ mg/kg}$ の用量範囲にわたるIV注入後、ベドリズマブの薬物動態は、概して線形であった。複数用量投与後、迅速かつほぼ完全な $4 \sim 7$ 受容体飽和がベドリズマブの初期用量後に達成された。

10

【0058】

ベドリズマブ導入及び維持療法の効力及び安全性を、GEMINI 2 (ClinicalTrials.gov 番号 NCT00783692) 及び GEMINI 3 (ClinicalTrials.gov 番号 NCT01224171) 試験において CD を有する患者で実証した。CD を有する患者における導入及び維持についてのベドリズマブの曝露 - 反応 (効力) 関係は他の場所に提示してある。

【0059】

本明細書で使用する場合、瘻孔 (複数可) は、1 つの瘻孔及び / または 2 つ以上の瘻孔を指す。

20

【0060】

瘻孔を伴うクローン病の抗 $4 \sim 7$ 抗体による治療

一態様では、本発明は、ヒト患者の瘻孔を伴うクローン病の治療方法であって、瘻孔 (複数可)、例えば、排液性肛門周囲瘻孔 (複数可) 及び / または別の場所、例えば、腹腔もしくは腸管皮膚の瘻孔 (複数可) の治療に有効な量で本明細書に記載の抗 $4 \sim 7$ 抗体を患者に投与することを含む方法に関する。ヒト患者は、成人 (例えば、18 歳以上)、青年、または子供であってよい。抗 $4 \sim 7$ 抗体を含む医薬組成物は、瘻孔を伴うクローン病にかかっている対象の該疾患を治療するために本明細書に記載どおりに使用可能である。瘻孔 (複数可) は、 $4 \sim 7$ 拮抗薬による治療前に 2 週間、4 週間、6 週間、2 カ月、3 カ月、4 カ月、6 カ月、3 ~ 6 カ月、2 ~ 4 カ月または 3 ~ 7 カ月間開口してよい。 $4 \sim 7$ 拮抗薬、例えば、ベドリズマブなどの抗 $4 \sim 7$ 抗体による治療前に、ヒト患者は、瘻孔 (複数可) の部位に外科的に移植された排液線を有したことがあるものとする。排液線は、抗 $4 \sim 7$ 抗体の投与前約 1 週間、約 2 週間、約 3 週間、約 4 週間、約 5 週間、または約 6 週間に外科的に設置されていてよい。排液線は、角張っていない排液線であってよい。抗 $4 \sim 7$ 抗体の投与前に外科的に配置された排液線は、治療中に除去されてよく、例えば、排液線は、10 週目もしくはその後、14 週目もしくはその後、22 週目もしくはその後または 22 週目と 30 週目の間に除去され得る。排液線は、瘻孔 (複数可) 排液の有意な減少が観察された後いつでも除去可能である。

30

【0061】

排液線設置は、瘻孔 (複数可) の治癒を補助するために用いられる外科手順である。この手順は、外科グレードコードを、コードが瘻孔の外側でつながるループを作り出すように瘻孔管に通すことを伴う。コードは、創傷の外部が塞がれて閉じ得るようにではなく、瘻孔が治癒している間に絶えず瘻孔が排液できる経路を与える。瘻孔管を開いたままにすると、膿汁又は他の感染物質が創傷に捕捉されないようにするのに役立ち得る。排液線は、瘻孔 (複数可) の解剖学的位置及び医学的に必要とされ得ることに応じて、タイト又はルーズにかつ種々の物質で結んでよい。排液線は、敗血症及び有痛増悪を回避するための対症処置として、または瘻孔切開術もしくは瘻孔切除術におけるような外科切除術前の一時的処置としてルーズに結んでよい。一部のタイプの瘻孔 (複数可) においては、排液線をより高い張力で結び、定期的に締め付けてよい。この場合、排液線ループは、外科術ではなく本質的に瘻孔から「引き抜く」ループ背後に傷痕を残しながら、ループ内部の組織をゆっくり通り抜けることになる。患者は、免疫調節薬、TNF 拮抗薬、またはその組

40

50

み合わせによる治療との十分な反応の欠如、該治療に対する反応の喪失を有したことがあ
 あってよく、または該治療に不耐性であった。患者は、彼らの根底にあるCDのための従
 来療法もしくは腫瘍壊死因子（TNF）拮抗薬のどちらかとの十分な反応の欠如を有
 したか、またはそれに対する反応を喪失したことがあるか、またはそれに不耐性であつた
 ことがあり得る。患者は、以前に、瘻孔を伴うクローン病のための少なくとも1種のコル
 チコステロイド（例えば、プレドニゾン）による治療を受けたことがあり得る。患者は、
 コルチコステロイドとの不十分な反応を有したか、またはコルチコステロイドに不耐性で
 あつたか、またはコルチコステロイドへの依存性を示したことがあり得る。コルチコステ
 ロイドに対する不十分な反応とは、2週間経口でまたは1週間静脈内で毎日30mgのプ
 レドニゾンと等価な用量を含む少なくとも1回の4週間の導入レジメンの履歴にかかわら
 ず、持続的に活動性の疾患の徴候及び症状を指す。コルチコステロイドに対する反応の喪
 失とは、毎日10mgの経口プレドニゾンに等価な用量未満までコルチコステロイドを減
 らす試みに2回失敗したことを指す。コルチコステロイドの不耐性としては、クッシング
 症候群、骨減少症/骨粗しょう症、高血糖症、不眠症及び/または感染症の履歴が挙げら
 れる。

10

【0062】

免疫調節薬は、例えば、経口アザチオプリン、6-メルカプトプリン、またはメトトレ
 キサートであつてよい。免疫調節薬に対する不十分な反応とは、少なくとも1回の8週間
 レジメンもしくは経口アザチオプリン（1.5mg/kg）、6-メルカプトプリン（
 0.75mg/kg）、またはメトトレキサート（12.5mg/kg）の履歴にも
 かかわらず、持続的に活動性の疾患の徴候及び症状を指す。免疫調節薬の不耐性として
 は、限定するものではないが、悪心/嘔吐、腹痛、膵炎、肝機能検査（LFT）異常、リン
 パ球減少症、チオプリンメチルトランスフェラーゼ（TPMT）遺伝子変異及び/又は感
 染症が挙げられる。

20

【0063】

一態様では、患者は、TNF拮抗薬による治療との不十分な反応の欠如、該治療に対
 する反応の喪失を有したことがあり得、または該治療に不耐性であった。TNF拮抗薬
 は、例えば、TNFの生物活性を抑制し、好ましくはTNFと結合する薬剤、例えば
 モノクローナル抗体、例えば、REMICADE（インフリキシマブ）、HUMIRA（
 アダリムマブ）、CIMZIA（セルトリズマブペゴル）、SIMPONI（ゴリムマブ）
 または循環受容体融合タンパク質、例えばENBREL（エタネルセプト）である。TNF
 拮抗薬に対する不十分な反応とは、少なくとも1回の4週間のインフリキシマブ5
 mg/kgのIV、少なくとも2週間離して2用量の導入レジメン；1回の80mgのア
 ダリムマブの皮下投与後に少なくとも2週間離して1回の40mgの用量；または400
 mgのセルトリズマブペゴルの皮下投与後に少なくとも2週間離して2用量の履歴にもか
 かわらず、持続的に活動性の疾患の徴候及び症状を指す。TNF拮抗薬に対する反応の
 喪失とは、以前の臨床利益後の維持投与中の症状の再発を指す。TNF拮抗薬の不耐性
 としては、限定するものではないが、注入関連反応、脱髄、うっ血性心不全、及び/また
 は感染症が挙げられる。

30

【0064】

治療は、中等度に活動性から重度に活動性のクローン病にかかっている患者の瘻孔治癒
 をもたらし得る。本明細書で使用する場合、「中等度に活動性から重度に活動性のクロー
 ン病」とは、220～400の範囲のCD AISコアを有するクローン病を指す。一部の
 実施形態では、治療は、治療前に330未満、220～350、または220～330の
 CD AISコアを有する患者の瘻孔治癒をもたらし得る。一部の実施形態では、治療は、
 重度に活動性のクローン病にかかっている患者の瘻孔治癒をもたらし得る。一部の実施形
 態では、治療は、治療前に330、330～400、350～450または330～45
 0を超えるCD AISコアを有する患者の瘻孔治癒をもたらし得る。一部の実施形態では
 、治療は、350超え、400超え、425超え、または375～500もしくは400
 ～600の範囲のCD AISコアを有する患者の瘻孔治癒をもたらし得る。治療は、瘻孔

40

50

もしくは瘻孔含有組織を除去するための外科術、例えば、瘻孔切除術もしくは瘻孔切開術、またはクローン病の他の外科術、例えば、狭窄形成術、摘出術、結腸摘出術もしくは結腸切除術の必要性を防ぐことができる。クローン病に関して、「瘻孔治癒」は、瘻孔（複数可）の閉鎖または排除をもたらす。一部の実施形態では、治癒した瘻孔（複数可）は閉鎖され、軽い指圧にもかかわらずもはや排液されない。瘻孔治癒は、磁気共鳴画像法（MRI）、例えば骨盤MRIによって評価可能である。MRIを用いて、Van Assche MRIスコアを用いるスコアリングのための単純または複合瘻孔（複数可）（または括約筋間、括約筋貫通、上括約筋、または括約筋外）としての分類のPark's基準により患者の瘻孔（複数可）を分類し、及び/またはベースラインからのT2超強度の低減によって瘻孔（複数可）治癒を測定することができる。MRIを用いて、造影強化後T1強調画像に基づいてベースラインからの炎症プロセスの変化を評価することができる。Van Asscheは、肛門周囲瘻孔を伴うCDを有する患者の疾患重症度の評価のためのMRIに基づくスコアリング方法である。このスコアリング方法は、0～24の総合スコアに要約される6つの構成要素（瘻孔跡の数、位置、伸展、T2強調画像上の超強度、収集物、直腸壁関与）を含む。この客観的スコアリング方法を用いて療法に対する反応を評価することができる。肛門周囲領域のT1及びT2強調画像（骨盤MRI）を精査して、瘻孔（複数可）を分類し、肛門周囲疾患の全体の程度を評価することができる。T2強調画像に基づいて局所的な炎症活動性を評価することができる。流体含量に起因する超強度病変としてのT2画像で、活動性瘻孔（複数可）及び活動性炎症プロセスを伴う膿瘍を見ることができ、瘢痕組織は低強度に見える。瘻孔管を含む炎症した肛門周囲領域の正規化T2信号強度値を健康組織（例えば、筋肉または脂肪）のT2信号強度と比較することによって、相対平均T2信号強度変化を評価することができる。さらに、ガドリニウム造影強化後T1強調画像化を行なうことができる。造影強化T1強調画像をベースライン画像と比較して、療法に対する反応を評価することができる。一部の実施形態では、治療は、ベースラインからのT2超強度の低減によって測定される瘻孔治癒をもたらすことができ、造影強化後T1強調画像ではベースラインからの炎症プロセスの変化を評価することができる。

【0065】

治療は、2、6、10、14、22、及び30週目と比較した治療開始時（1日目）からの肛門周囲疾患活動性指数（Perianal Disease Activity Index（PDAI））及び/またはクローン病活動性指数（CDAI）によって評価される臨床疾患活動性の改善をもたらすことができる。PDAIは、以下の5つのカテゴリーを含む：排泄物、疼痛、性活動の制限、瘻孔を伴う疾患のタイプ、例えば、肛門周囲疾患及び硬結の程度。各カテゴリーは、症状なし（スコア0）から重度症状（スコア4）の範囲の5点スケールで格付けされる。PDAIスコアは、0～20の範囲であってよく、スコアが高いほど重症疾患を表す。一部の実施形態では、治療後または治療後6週間、10週間、14週間若しくは22週間のPDAIスコアは、ベースラインから少なくとも3点、ベースラインから少なくとも6点、ベースラインから少なくとも8点、ベースラインから少なくとも10点または2～10点、3～12点、1～8点、0～6点もしくは0～4点の範囲まで減少し得る。治療後または治療の6週間、10週間、14週間若しくは22週間のCDAIスコアは、200点未満、190点未満、180点未満、170点未満、160点未満、150点未満、または100～200点、175～125点、175～75点、150～0点の範囲であり得る。150点未満のCDAIスコアが寛解とみなされる。

【0066】

一部の態様では、瘻孔治癒は、最初の治療後、約4週間、約6週間、約8週間、約10週間、約12週間、約14週間、約15週間、約20週間、約22週間、約30週間後に見られる。一部の実施形態では、最初の治療後、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間または約8週間までにまたは4～7拮抗薬の初期用量の1～3週間以内、2～4週間以内、3～5週間以内または3～7週間以内に最初の瘻孔が閉鎖する。瘻孔治癒は、部分

的瘻孔治癒であってよく、患者の瘻孔（複数可）の約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約95%が治癒された。一部の実施形態では、部分的瘻孔治癒は、最初の治療後、約4週間、約5週間、約6週間、約8週間、約10週間、約12週間もしくは約14週間までにまたは47拮抗薬の初期用量の3～5週間以内、3～7週間以内、6～22週間以内、8～14週間以内もしくは10～22週間以内に起こる。一部の態様では、治療開示時に存在する瘻孔（複数可）の100%が治癒した。排液性瘻孔（複数可）の数の減少は、排液が起こるかどうかを評価するために軽い指圧を用いる患者の医師の物理的評価に基づいて観察可能である。一部の実施形態では、瘻孔（複数可）の数は1ずつ減少する。他の実施形態では、瘻孔（複数可）の数は、2、3または4ずつ減少する。この減少は、治療の4～8週、6～10週、8～12週または6～14週の間であり得る。100%の瘻孔（複数可）閉鎖は、本明細書では全ての瘻孔（複数可）が、軽い指圧にもかかわらず、もはや排液しない場合と定義される。一部の実施形態では、100%の瘻孔（複数可）が、47拮抗薬の初期用量後6～14週間、8～16週間、10～20週間、14～22週間、20～30週間または12～30週間までに閉鎖される。一実施形態では、100%の瘻孔（複数可）が、47拮抗薬の初期用量後30週間までに閉鎖される。一部の実施形態では、47拮抗薬はベドリズマブである。一部の実施形態では、47拮抗薬治療は、20%～40%の患者、30%～50%の患者、25%～60%の患者、35%～70%の患者、少なくとも50%の患者、少なくとも65%の患者、少なくとも75%の患者において、100%の瘻孔（複数可）閉鎖をもたらす。一部の実施形態では、47拮抗薬前の排液線設置に加えた2～6用量の47拮抗薬治療は、治療の30週までに100%の瘻孔（複数可）閉鎖及び排液線除去をもたらす。

【0067】

一部の態様では、治療は、瘻孔（複数可）排液のために用いるパッド数の減少をもたらし得る。瘻孔（複数可）排液のために患者が毎日用いるパッド数は、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%または約90%減少し得る。患者は、抗47抗体による治療後、瘻孔（複数可）排液用パッドを必要としなくなり得る（100%の減少）。この減少は、抗47抗体による最初の治療後、3週間までに、4週間までに、6週間までに、8週間までに、10週間までに、12週間までに、3～6週間以内、4～8週間以内、6～10週間以内、8～14週間以内に起こり得る。

【0068】

一部の態様では、瘻孔（複数可）閉鎖後、例えば、4～8用量の47拮抗薬後の47拮抗薬による治療または該拮抗薬による継続治療は、瘻孔（複数可）閉鎖を維持するかまたは新たな瘻孔（複数可）もしくは排液性瘻孔（複数可）の発生を予防する。一部の態様では、瘻孔（複数可）閉鎖の維持は、少なくとも3カ月の持続期間を有する。例えば、瘻孔（複数可）閉鎖の維持は、3～6カ月、4～9カ月、6～12カ月、9～16カ月、12～18カ月、16～24カ月または30カ月以上である。一部の実施形態では、瘻孔（複数可）閉鎖の維持の持続期間は、6カ月以上、9カ月以上、12カ月以上、16カ月以上、24カ月以上、30カ月以上である。一部の実施形態では、瘻孔（複数可）閉鎖の維持は、47拮抗薬による継続治療を含む。一実施形態では、瘻孔（複数可）閉鎖の維持は、抗47抗体による治療を含む。一部の実施形態では、瘻孔（複数可）閉鎖の維持中に投与される抗47抗体はベドリズマブである。一部の実施形態では、ベドリズマブは、瘻孔（複数可）閉鎖を維持する際に使用する。該実施形態では、2週間毎に1回、4週間毎に1回、8週間毎に1回、10週間毎に1回または12週間毎に1回ベドリズマブを投与してよい。

【0069】

治療は、患者によるコルチコステロイド使用の低減、排除、または低減及び排除をもたらし得る。

【0070】

抗 4 7 抗体などの 4 7 拮抗薬の製剤は、4 7 インテグリンのそのリガンドへの結合を抑制する有効量で投与される。療法のためには、有効量は、所望の治療（予防を含めて）効果を達成するのに十分であろう（例えば排液性瘻孔（複数可）の数を低減させ及び/または排除するのに十分な量）。有効量の抗 4 7 抗体、例えば、4 7 インテグリンの飽和、例えば、中和を維持するのに十分な有効力価は、瘻孔（複数可）治療、クローン病の臨床反応または寛解を誘導することができる。本発明の製剤は、単位用量または複数用量で投与可能である。投与量は、当技術分野で知られる方法により決定可能であり、例えば、個体の年齢、感受性、耐性及び全体的な幸福によって決まり得る。投与モードの例としては、局所経路、例えば鼻腔または吸入または経皮投与、経腸経路、例えば栄養管または座剤を介する経路、及び非経口経路、例えば静脈内、筋肉内、皮下、動脈内、腹腔内、または硝子体内投与がある。抗体に適した投与量は、治療につき約 0.1 mg/kg（体重）～約 10.0 mg/kg（体重）、例えば約 2 mg/kg～約 7 mg/kg、約 3 mg/kg～約 6 mg/kg、または約 3.5 mg/kg～約 5 mg/kg であり得る。特定実施形態では、投与する用量は、約 0.3 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、または約 10 mg/kg である。一部の実施形態では、50 mg、100 mg、300 mg、500 mg または 600 mg の用量でベドリズマブを投与する。一部の実施形態では、108 mg、216 mg、160 mg、165 mg、155～180 mg、170 mg または 180 mg の用量でベドリズマブを投与する。

10

20

【0071】

凍結乾燥固体として貯蔵する抗体製剤の場合、投与前に注射用水などの溶液中で抗体を再構成する。注入用に調製する場合、例えば抗 4 7 抗体の再構成抗体の希釈（例えば、生理食塩水、リンゲル液または 5% デキストロス注入系中）後の最終剤形は投与のために約 0.5 mg/ml～約 5 mg/ml であり得る。最終用量形態は、約 1.0 mg/ml～約 1.4 mg/ml、約 1.0 mg/ml～約 1.3 mg/ml、約 1.0 mg/ml～約 1.2 mg/ml、約 1.0 mg/ml～約 1.1 mg/ml、約 1.1 mg/ml～約 1.4 mg/ml、約 1.1 mg/ml～約 1.3 mg/ml、約 1.1 mg/ml～約 1.2 mg/ml、約 1.2 mg/ml～約 1.4 mg/ml、約 1.2 mg/ml～約 1.3 mg/ml、または約 1.3 mg/ml～約 1.4 mg/ml の濃度であり得る。最終用量形態は、約 0.6 mg/ml、約 0.8 mg/ml、約 1.0 mg/ml、約 1.1 mg/ml、約 1.2 mg/ml、約 1.3 mg/ml、約 1.4 mg/ml、約 1.5 mg/ml、約 1.6 mg/ml、約 1.8 mg/ml または約 2.0 mg/ml の濃度であり得る。一実施形態では、総用量は 180 mg である。別の実施形態では、総用量は 300 mg である。300 mg の抗 4 7 抗体用量を投与のために 250 ml の生理食塩水、リンゲル液または 5% デキストロス溶液に希釈することができる。

30

【0072】

一部の態様では、投与レジメンは 2 期、すなわち導入期と維持期を有する。導入期では、抗原への免疫寛容の誘導などの特定目的または臨床反応の誘導及びクローン病の症状の回復に適した有効量の抗体またはその抗原結合フラグメントを迅速に与えるように抗体を投与する。患者は、最初に抗 4 7 抗体によって治療されるとき、または例えば、抗 4 7 抗体治療以来 3 カ月より長い、4 カ月より長い、6 カ月より長い、9 カ月より長い、1 年より長い、18 カ月より長いもしくは 2 年より長い治療の長期非存在後に治療されるとき、または、抗 4 7 抗体治療の維持期中に瘻孔を伴うクローン病の症状の逆戻り、例えば、疾患寛解からの再発があった場合は、導入期治療を受けることができる。一部の実施形態では、導入期レジメンは、維持レジメン中に維持される平均定常状態トラフ血清濃度より高い平均トラフ血清濃度、例えば、次の用量の直前の濃度をもたらす。

40

【0073】

維持期においては、導入療法により達成された反応を安定レベルの抗体で持続するよう

50

に抗体を投与する。維持レジメンは、瘻孔を伴うクローン病の症状の逆戻りまたは瘻孔を伴うクローン病の再発を予防することができる。維持レジメンは、例えば、単純な投与レジメンによって患者に便宜を与えることができ、または治療のために低頻度の来院しか必要としない。一部の実施形態では、維持レジメンは、低用量、低頻度投与、自己投与及び前述のいずれかの組み合わせから成る群より選択される戦略によって、抗 4 7 抗体の、例えば、本明細書に記載の製剤での投与を含むことができる。

【0074】

一実施形態では、例えば、治療の導入期中に、投与レジメンは、ヒト患者の炎症性腸疾患の寛解を誘導するために、本明細書に記載の製剤に有効量の抗 4 7 抗体を与える。一部の実施形態では、抗 4 7 抗体の有効量は、導入期の最後までに、抗 4 7 抗体の約 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、または約 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の平均トラフ血清濃度を達成するのに十分な量である。導入期の持続期間は、約 4 週間、約 5 週間、約 6 週間、約 7 週間、または約 8 週間の治療であり得る。一部の実施形態では、導入レジメンは、例えば、本明細書に記載の製剤において、抗 4 7 抗体の高用量、頻回投与、及び高用量と頻回投与の組み合わせから成る群より選択される戦略を利用することができる。導入投与は 1 回であるか、または 1 用量より多くの複数用量、例えば少なくとも 2 用量であり得る。導入期中、用量は、1 日 1 回、1 日おき、1 週間に 2 回、1 週間に 1 回、10 日毎に 1 回、2 週間毎に 1 回または 3 週間毎に 1 回を投与可能である。一部の実施形態では、抗 4 7 抗体による治療の最初の 2 週間以内に導入用量を投与する。一実施形態では、導入投与は、治療の開始時 (0 日目) に 1 回及び治療の開始後約 2 週間で 1 回であり得る。別の実施形態では、導入期の持続期間は 6 週間である。別の実施形態では、導入期の持続期間は 6 週間であり、最初の 2 週間の間に複数の導入用量を投与する。別の実施形態では、導入期の持続期間は 10 週間である。

【0075】

一部の実施形態では、例えば、重症クローン病を有する患者 (例えば、抗 TNF 療法に失敗したことがある患者) の治療を開始するときに、導入期は、軽度または中等度の疾患を有する患者より長い持続期間を有する必要がある。一部の実施形態では、重症疾患を有する患者の導入期は、少なくとも 6 週間、少なくとも 8 週間、少なくとも 10 週間、少なくとも 12 週間または少なくとも 14 週間の持続期間を有し得る。一実施形態では、重症疾患を有する患者の投与レジメンは、0 週目 (治療の開始) の用量、2 週目の用量及び 6 週目の用量を含み得る。別の実施形態では、重症疾患を有する患者の投与レジメンは、0 週目 (治療の開始) の用量、2 週目の用量、6 週目の用量及び 10 週目の用量を含み得る。

【0076】

一実施形態では、例えば、治療の維持期中に、投与レジメンは、抗 4 7 抗体の約 5 ~ 約 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 5 ~ 約 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 7 ~ 約 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 5 ~ 約 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 10 ~ 約 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 10 ~ 約 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 15 ~ 約 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ または約 9 ~ 約 13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の平均定常状態トラフ血清濃度、例えば、次の投与直前のプラトー濃度を維持する。別の実施形態では、投与レジメンは、例えば、治療の維持期中に、抗 4 7 抗体の約 15 ~ 約 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 20 ~ 約 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 20 ~ 約 55 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 30 ~ 約 45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 45 ~ 約 55 $\mu\text{g}/\text{mL}$ または約 35 ~ 約 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の平均定常状態トラフ血清濃度を維持する。

【0077】

用量は、1 週間に 1 回、2 週間毎に 1 回、3 週間毎に 1 回、4 週間毎に 1 回、6 週間毎に 1 回、8 週間毎に 1 回または 10 週間毎に 1 回投与可能である。活動性疾患の寛解を誘導するためまたは新しい患者を治療するため、例えば、抗 4 7 抗体に対する耐性を誘導するためには、より高いかまたは高頻度の用量、例えば、1 週間に 1 回、2 週間毎に 1 回、3 週間毎に 1 回または 4 週間毎に 1 回の用量が有用であり得る。予防療法のため、例えば、慢性疾患を有する患者の寛解を維持するためには、より低い頻度の用量、例えば、

4週間毎に1回、5週間毎に1回、6週間毎に1回、8週間毎に1回または10週間毎に1回の用量が有用であり得る。一態様では、治療レジメンは、0日目、約2週目、約6週目、約10週目、及びその後4週間毎または8週間毎の治療である。一実施形態では、維持レジメンは、8週間毎の用量を含む。8週間毎に1用量の維持レジメン中の患者が1つ以上の疾患症状の逆戻りを経験する、例えば、再発を有する実施形態では、投与頻度を、例えば、4週間に1回に増やすことができる。

【0078】

用量は、患者に約20分、約25分、約30分、約35分、または約40分で投与可能である。

【0079】

投与レジメンを最適化して、患者のクローン病における瘻孔（複数可）治癒、臨床反応及び臨床寛解を誘導することができる。一部の実施形態では、投与レジメンは、治療を受けている患者の脳脊髄液中のCD4対CD8の比を変えない。

【0080】

一部の態様では、永続的臨床寛解、例えば、最初の治療後6カ月または1年以内に主治医による少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4回の来診を通じて持続する臨床寛解が最適化投与レジメンで達成可能である。

【0081】

一部の態様では、永続性臨床反応、例えば、治療の開始後、少なくとも6カ月間、少なくとも9カ月間、少なくとも1年間持続する臨床反応が最適化投与レジメンで達成可能である。

【0082】

一実施形態では、投与レジメンは300mgの初期用量、初期用量の約2週間後に300mgの第2後続用量、初期用量の約6週間後に300mgの第3後続用量、初期用量の約10週間後に300mgの第4後続用量、初期用量の約14週間後に300mgの第5後続用量、及び第5後続用量後4週間毎または8週間毎に300mgの後続用量を含む。

【0083】

ベドリズマブは、1日当たり、1週間毎、1カ月毎、または1年毎に1回投与可能である。一部の実施形態では、ベドリズマブを1回以上投与してから少なくとも1カ月、少なくとも6カ月、または少なくとも1年後に、ベドリズマブを再び1回以上投与する。一部の実施形態では、300mgのベドリズマブをゼロ週、2週、及び6週に、その後4週間隔または8週間隔で静脈内注入してよい。一部の実施形態では、300mgのベドリズマブをゼロ週、2週、及び6週で静脈内注入してから、その後2、3または4週間隔または8週間隔で、108mgのベドリズマブを皮下投与してよい。

【0084】

一部の実施形態では、治療方法、用量または投与レジメンは、患者が、抗47抗体に対してヒト抗ヒト抗体（H A H A）反応を示す可能性を低減させる。H A H A反応の発生は、例えば、抗47抗体に反応性の抗体で測定した場合、抗47抗体のクリアランスを上昇させ、例えば、抗47抗体の血清濃度を低下させ、例えば、47インテグリンに結合した抗47抗体の数を減少させ、結果として治療の効果を下げる。一部の実施形態では、H A H Aを予防するために、導入レジメン後に維持レジメンで患者を治療することができる。一部の実施形態では、導入レジメンと維持レジメンとの間に中断がない。一部の実施形態では、導入レジメンは、複数用量の抗47抗体を患者に投与することを含む。H A H Aを予防するために、抗47抗体による最初の治療時に高初期用量、例えば、少なくとも1.5mg/kg、少なくとも2mg/kg、少なくとも2.5mg/kg、少なくとも3mg/kg、少なくとも5mg/kg、少なくとも8mg/kg、少なくとも10mg/kgもしくは約2~約6mg/kg、または頻回初期投与、例えば、1週間に約1回、2週間毎に約1回または3週間毎に約1回の標準用量で患者を治療することができる。一部の実施形態では、治療方法は、患者の少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なく

10

20

30

40

50

とも80%、少なくとも90%または少なくとも95%をH A H A陰性として維持する。他の実施形態では、治療方法は、少なくとも6週間、少なくとも10週間、少なくとも15週間、少なくとも6カ月間、少なくとも1年間、少なくとも2年間、または治療の持続期間にわたって患者をH A H A陰性として維持する。一部の実施形態では、患者、またはH A H Aを示す患者の少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%もしくは少なくとも60%は、低力価、例えば125の抗47抗体を維持する。一実施形態では、治療方法は、抗47抗体による最初の治療後少なくとも12週間、少なくとも70%の患者をH A H A陰性として維持する。

【0085】

抗47抗体の製剤は、個体(例えば、ヒト)に単独または別の薬剤と併用して投与可能である。本発明の製剤は、追加薬の前、追加薬と共にまたは追加薬の後に投与可能である。一実施形態では、47インテグリンのそのリガンドへの結合を抑制する1種より多くの製剤を投与する。該実施形態では、薬剤、例えば、モノクローナル抗体、例えば抗M A d C A M(例えば、抗M A d C A M 1)または抗V C A M 1モノクローナル抗体を投与することができる。別の実施形態では、追加薬は、47経路と異なる経路で白血球の内皮リガンドへの結合を抑制する。該薬剤は、例えばケモカイン(C-Cモチーフ)受容体9(C C R 9)発現リンパ球の、胸腺発現ケモカイン(T E C KもしくはC C L 2 5)への結合またはL F A 1の細胞内接着分子(I C A M)への結合を阻止する薬剤への結合を抑制することができる。例えば、本発明の製剤に加えて、抗T E C Kもしくは抗C C R 9抗体または小分子C C R 9阻害薬、例えばP C T公開W O 0 3 / 0 9 9 7 7 3またはW O 0 4 / 0 4 6 0 9 2に開示されている阻害薬、または抗I C A M 1抗体もしくはI C A Mの発現を阻止するオリゴヌクレオチドを投与する。さらに別の実施形態では、追加活性成分(例えば、抗炎症化合物、例えばスルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、5-アミノサリチル酸含有抗炎症薬、別の非ステロイド性抗炎症化合物、ステロイド性抗炎症化合物、またはI B Dの制御に一般的に投与される抗生物質(例えば、シプロフロキサシン、メトロニダゾール)、または別の生物学的薬剤(例えばT N F拮抗薬)を本発明の製剤と併用投与することができる。一部の実施形態では、抗47抗体による治療開始時に抗生物質を投与する。一部の実施形態では、抗生物質はメトロニダゾールまたはシプロフロキサシンである。一部の実施形態では、抗47抗体による治療の1日目に抗生物質を投与する。さらなる実施形態では、抗47抗体による治療の最初の2週間、最初の3週間、最初の4週間、最初の5週間、最初の6週間または最初の7週間に抗生物質を投与する。一実施形態では、共投与薬物の用量は、抗47抗体を含む製剤による治療期間中に経時的に低減可能である。例えば、抗47抗体製剤による治療の開始時に、またはその前に、ステロイド(例えばプレドニゾン、プレドニゾロン)で治療されている患者は、抗47抗体製剤による治療の6週間ほどの早期に開始するステロイド用量を減らすレジメンを受けることになる。ステロイド用量は、最初の漸減の4~8週間以内に約25%、抗47抗体製剤による治療中約8~12週間の漸減で50%及び約12~16週間の漸減で75%減少することになる。一態様では、抗47抗体製剤による治療の約16~24週間までに、ステロイド用量を排除することができる。別の例では、抗47抗体製剤による治療の開始時に、またはその前に、抗炎症化合物、例えば6-メルカプトプリンで治療されている患者は、上記ステロイド投与の漸減レジメンと同様に抗炎症化合物の用量を減らすレジメンを受けることになる。

【0086】

一実施形態では、本方法は、有効量の本発明の製剤を患者に投与することを含む。製剤が固体、例えば、乾燥状態である場合、投与プロセスは、製剤を液体状態に変換する工程を含むことができる。一態様では、例えば、注射、例えば静脈内、筋肉内または皮下注射に用いる上記液体によって乾燥製剤を再構成することができる。別の態様では、例えば、パッチ、クリーム、エアロゾルまたは座剤で、固体または乾燥製剤を局所投与することができる。

【0087】

10

20

30

40

50

抗 4 7 抗体である 4 7 拮抗薬は、4 鎖上のエピトープ（例えば、ヒト化 M A b 2 1 . 6 (B e n d i g e t a l . , 米 国 特 許 第 5 , 8 4 0 , 2 9 9 号) 、 7 鎖上のエピトープ（例えば、F I B 5 0 4 またはヒト化誘導体（例えば、F o n g e t a l . , 米 国 特 許 第 7 , 5 2 8 , 2 3 6 号) ） 、 または 4 鎖と 7 鎖との会合によって形成されるコンビナトリアルエピトープに結合することができる。U S 2 0 1 0 / 0 2 5 4 9 7 5 に記載の A M G - 1 8 1 または他の抗体が抗 4 7 抗体である。一態様では、この抗体は、4 7 複合体上のコンビナトリアルエピトープと結合するが、4 鎖または 7 鎖上のエピトープとは、これらの鎖が互いに会合しない限り結合しない。4 インテグリンと 7 インテグリンの会合は、例えば、両鎖上に存在する残基を近接させて一緒に当該エピトープを含ませることによってまたは一方の鎖、例えば 4 インテグリン鎖もしくは 7 インテグリン鎖の上に、適正なインテグリンパートナーの非存在下もしくはインテグリン活性化の非存在下では抗体結合に到達できないエピトープ結合部位を立体構造的に露出させることによって、コンビナトリアルエピトープを作り出すことができる。別の態様では、抗 4 7 抗体は、4 インテグリン鎖と 7 インテグリン鎖の両方と結合し、ひいては、4 7 インテグリン複合体に特異性である。該抗体は、4 7 と結合できるが、例えば、4 1、及び/または E 7 と結合しない。別の態様では、抗 4 7 抗体は、A c t 1 抗体と同一または実質的に同一のエピトープに結合する (L a z a r o v i t s , A . I . e t a l . , J . I m m u n o l . , 1 3 3 (4) : 1 8 5 7 - 1 8 6 2 (1 9 8 4) , S c h w e i g h o f f e r e t a l . , J . I m m u n o l . , 1 5 1 (2) : 7 1 7 - 7 2 9 , 1 9 9 3 ; B e d n a r c z y k e t a l . , J . B i o l . C h e m . , 2 6 9 (1 1) : 8 3 4 8 - 8 3 5 4 , 1 9 9 4) 。マウス A c t 1 モノクローナル抗体を産生するマウス A C T 1 ハイブリドーマ細胞株は、2 0 0 1 年 8 月 2 2 日にブダペスト条約の定めるところに従って、M i l l e n n i u m P h a r m a c e u t i c a l s , I n c . , 4 0 L a n d s d o w n e S t r e e t , C a m b r i d g e , M a s s . 0 2 1 3 9 , U . S . A . の代わりに、アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関、1 0 8 0 1 U n i v e r s i t y B o u l e v a r d , M a n a s s a s , V a . 2 0 1 1 0 - 2 2 0 9 , U . S . A . で、受入番号 P T A - 3 6 6 3 のもとで寄託された。別の態様では、抗 4 7 抗体は、米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 5 4 9 7 5 号に提供されている C D R s を用いるヒト抗体または 4 7 結合タンパク質である。

10

20

30

40

50

【0088】

一態様では、4 7 拮抗薬は、抗 M A d C A M 抗体（例えば、米国特許第 8 , 2 7 7 , 8 0 8、P F - 0 0 5 4 7 6 5 9 または W O 2 0 0 5 / 0 6 7 6 2 0 に記載の抗体参照）、またはリガンドの遺伝子操作形、例えば米国特許第 7 , 8 0 3 , 9 0 4 号に記載されているような M A d C A M - F c キメラである。

【0089】

一態様では、抗 4 7 抗体は、4 7 のその 1 つ以上のリガンド（例えば粘膜アドレシン、例えば、M A d C A M（例えば、M A d C A M 1）、フィブロネクチン、及び/または血管アドレシン（V C A M））への結合を抑制する。霊長類 M A d C A M s は、P C T 公開 W O 9 6 / 2 4 6 7 3 に記載されており、この参照によりその教示全体が本明細書に組み込まれる。別の態様では、抗 4 7 抗体は、V C A M の結合を抑制することなく、4 7 の M A d C A M（例えば、M A d C A M 1）及び/またはフィブロネクチンへの結合を抑制する。

【0090】

一態様では、治療に用いる抗 4 7 抗体はマウス A c t 1 抗体のヒト化異形である。ヒト化抗体の適切な調製方法は当技術分野で周知である。一般的に、ヒト化抗 4 7 抗体は、マウス A c t 1 抗体の 3 つの重鎖相補性決定領域（C D R s、C D R 1、配列番号 4、C D R 2、配列番号 5 及び C D R 3、配列番号 6）及び適切なヒト重鎖フレームワーク領域を含有する重鎖を含有し；かつマウス A c t 1 抗体の 3 つの軽鎖 C D R s（C D R 1、配列番号 7、C D R 2、配列番号 8 及び C D R 3、配列番号 9）及び適切なヒト軽鎖

フレームワーク領域を含有する軽鎖をも含有する。ヒト化 A c t 1 抗体は、コンセンサスフレームワーク領域を含め、任意の適切なヒトフレームワーク領域をアミノ酸置換の有無にかかわらず含有することができる。例えば、フレームワークアミノ酸の1つ以上を別のアミノ酸、例えばマウス A c t 1 抗体の対応位置にあるアミノ酸に置き換えることができる。ヒト定常領域またはその一部は、存在する場合、対立遺伝子バリエーションを含めたヒト抗体の もしくは 軽鎖、及び/または (例えば、 1、 2、 3、 4)、 μ 、(例えば、 1、 2)、 もしくは 重鎖由来であり得る。エフェクター機能を仕立てるために特定の定常領域(例えば、I g G 1)、そのバリエーションまたは一部を選択することができる。例えば、変異した定常領域(バリエーション)を融合タンパク質に組み入れて、F c 受容体への結合及び/または補体を固定する能力を最小限にすることができる(例えば、Winter et al., GB 2, 209, 757 B; Morrison et al., WO 89/07142; Morgan et al., WO 94/29351, Dec. 22, 1994 参照)。A c t 1 抗体のヒト化異形は、P C T 公開第 W O 9 8 / 0 6 2 4 8 号及び第 W O 0 7 / 6 1 6 7 9 号に記載されており、この参照によりそれぞれの教示全体が本明細書に組み込まれる。抗 4 7 インテグリン抗体を用いる治療方法は、公開第 U . S . 2 0 0 5 / 0 0 9 5 2 3 8 号、第 U . S . 2 0 0 5 / 0 0 9 5 2 3 8 号、W O 2 0 1 2 1 5 1 2 4 8 号及び W O 2 0 1 2 / 1 5 1 2 4 7 号に記載されている。

10

【0091】

一態様では、抗 4 7 抗体はベドリズマブである。ベドリズマブ I V (M L N 0 0 0 2、E N T Y V I O (商標)または K Y N T E L E S (商標)とも呼ばれる)は、ヒトリンパ球インテグリン 4 7 に対して作られたヒト化抗体(I g) G 1 m A b である。4 7 インテグリンは、腸間膜リンパ節及び G I 粘膜の内皮に発現される粘膜アドレシン細胞接着分子 1 (M A d C A M 1) との接着相互作用による G I 粘膜及び腸管関連リンパ組織(G A L T) へのリンパ球輸送を媒介する。ベドリズマブは、4 7 インテグリンと結合し、M A d C A M 1 へのその接着に拮抗し、そのようなものとして、腸管ホーミング白血球の G I 粘膜中への遊走を減じる。

20

【0092】

別の態様では、治療に用いるヒト化抗 4 7 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸 20 ~ 140 を含む重鎖可変領域、及び配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 131 または配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 112 を含む軽鎖可変領域を含む。所望により、適切なヒト定常領域(複数可)が存在し得る。例えば、ヒト化抗 4 7 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸 20 ~ 470 を含む重鎖及び配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 219 を含む軽鎖を含むことができる。別の例では、ヒト化抗 4 7 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸 20 ~ 470 を含む重鎖及び配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 238 を含む軽鎖を含むことができる。ベドリズマブは、ケミカルアブストラクトサービス(C A S、米国化学会)のもとで登録番号 9 4 3 6 0 9 - 6 6 - 3 に分類されている。

30

【0093】

ヒト化抗 4 7 抗体配列への置換は、例えば、重鎖及び軽鎖フレームワーク領域への変異、例えば配列番号 10 の残基 2 についてのイソロイシンのバリンへの変異; 配列番号 10 の残基 4 についてのメチオニンのバリンへの変異; 配列番号 11 の残基 24 についてのアラニンのグリシンへの変異; 配列番号 11 の残基 38 でのアルギニンのリシンへの変異; 配列番号 11 の残基 40 でのアラニンのアルギニンへの変異; 配列番号 11 の残基 48 についてのメチオニンのイソロイシンへの変異; 配列番号 11 の残基 69 についてのイソロイシンのロイシンへの変異; 配列番号 11 の残基 71 についてのアルギニンのバリンへの変異; 配列番号 11 の残基 73 についてのスレオニンのイソロイシンへの変異; またはその任意の組み合わせ; ならびに重鎖 C D R s のマウス A c t 1 抗体の C D R s (C D R 1、配列番号 4、C D R 2、配列番号 5 及び C D R 3、配列番号 6) との置換; 及び軽鎖 C D R s のマウス A c t 1 抗体の軽鎖 C D R s (C D R 1、配列番号 7、C D R 2、配列番号 8 及び C D R 3、配列番号 9) との置換であり得る。

40

50

【0094】

本発明は、第1の態様において、外科的に設置された排液線を有し、瘻孔を伴うクローン病にかかっている患者をベドリズマブで治療する方法を提供する。本方法は、IBDにかかっている患者に2用量のベドリズマブを投与する工程であって、初期用量を患者に投与した後約2週間で第2の用量を患者に投与し、約4週間待ち、患者のベドリズマブ血清濃度を測定し、患者の血清濃度が少なくとも約8、約10、約12、約14、約17、約20、約25、約30、約35、または約40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である場合に1以上のさらなる用量のベドリズマブを患者に投与する工程を含む。患者の血清濃度は、約10~50、約12~25、約15~17、約17~25、約12~40、または約17~40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり得る。患者の血清濃度、例えばトラフ血清濃度は、17 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 超え、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 超え、または35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 超えであり得る。

10

【0095】

これとは別に、瘻孔を伴うクローン病にかかっている患者に少なくとも1用量のベドリズマブを投与し、少なくとも約2週間、または任意選択的に、2~5週間待ってから患者のベドリズマブ血清濃度を測定し、患者の血清濃度が少なくとも約8、約10、約12、約14、約17、約20、約25、約30、約35、または約40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である場合に1以上のさらなる用量のベドリズマブを患者に投与してよい。患者の血清濃度は、約12~25、約15~17、約17~25、約12~40、または約17~40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり得る。患者の血清濃度、例えばトラフ血清濃度は、17 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 超え、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 超え、または35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 超えであり得る。

20

【0096】

本発明は、瘻孔を伴うクローン病を有し、かつ1つ以上の瘻孔(複数可)に排液線の外科的移植を受けたことがある患者の治療に使用するための抗4-7抗体を提供し、該使用は、外科的移植後少なくとも2週間ならびにその後2、6、10、14及び22週間で抗4-7抗体を投与することを含む。患者は、以前に腫瘍壊死因子(TNF)拮抗薬、例えば抗TNF抗体を投与されたことがあり、該治療後の瘻孔(複数可)が再発したことがあってよい。使用は、早期段階中、例えば、抗4-7抗体による治療の1日目または0~2週間、0~4週間、0~6週間、もしくは1~8週間の間に抗生物質の投与をさらに含んでよい。使用は、抗4-7抗体の初期投与後2~6週間、4~10週間、6~14週間、6~20週間または14~30週間の間に排液線の除去をさらに含んでよい。使用は、治癒した瘻孔(複数可)の維持のための22週間後に2、4、6、8または10週間毎に抗4-7抗体を投与することをさらに含んでよい。一部の実施形態では、抗4-7抗体はベドリズマブである。

30

【0097】

本明細書で使用する「内視鏡的寛解」とは、低い内視鏡スコアを有する状態を指す。潰瘍性大腸炎における内視鏡スコアは、メイヨーサブスコアであり得る。クローン病における内視鏡スコアを評価する方法の例は回腸結腸内視鏡検査(ileocolonoscopy)である。クローン病における内視鏡スコアは、クローン病の単純内視鏡スコア(SES-CD)であり得る。このSES-CDは、潰瘍のサイズ、潰瘍化面の量、罹患面の量ならびに消化管が狭くなっているかどうか及びどの程度まで狭くなっているかなどの尺度を含み得る。

40

【0098】

本明細書で使用する「内視鏡的反応」とは、内視鏡スコアのベースライン(例えば、スクリーニング時または初期用量直前)からの減少百分率を指す。クローン病においては、内視鏡的反応はクローン病の単純内視鏡スコア(SES-CD)により評価可能である。

【0099】

クローン病への別の言及において、粘膜治癒は、粘膜、例えば消化管の創傷の量または重症度の改善を指す。例えば、消化管の1つまたは複数の潰瘍の量、サイズまたは重症度の低減を指し得る。別の例では、粘膜治癒は、壁厚、腸管壁造影増強、壁在性浮腫、潰瘍化及び腸周囲血管増生から成る群より選択される1つ以上のパラメーターの低減を指す。

50

該粘膜治癒は、SES-CDスコア、または活動性の磁気共鳴指数(MAGNETIC Resonance Index of Activity (MaRIA))スコアとして表現可能である。クローン病における完全粘膜治癒は、潰瘍化の非存在である。

【0100】

「MaRIAスコア」は、例えば、結腸及び末端回腸の各セグメント(例えば、回腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、及び直腸)に関する種々の粘膜治癒パラメータの磁気共鳴腸運動記録法(enterography)により測定した場合のスコアの合計である。

【0101】

本明細書とする「コルチコステロイド(CS)フリー寛解」とは、ベースラインで経口コルチコステロイドを使用している患者であって、コルチコステロイドの使用を中断しており、かつ52週の臨床寛解期にある患者を指す。

10

【0102】

本明細書で使用する「欧州生活の質5観点(European Quality of Life-5 Dimension)(EQ-5D)視覚的アナログスケール(VAS)」とは、患者の一般的な健康に関連する生活の質(HRQOL)を測定するために用いられる有効な(ahrq.gov/rice/eq5dproj.htm、「U.S. Valuation of the EuroQol EQ-5D(商標)Health States」(2012年8月8日アクセス)、Bastida et al. BMC Gastroenterology 10:26-(2010)、Konig et al. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 14:1205-1215((2002))手段である質問票を指し、5つのドメイン-運動性、セルフケア、日常活動、疼痛/不快感、及び不安/うつ状態を含む。患者は、各項目について現在自分が有する健康問題のレベルを「なし」、「中等度」、または「極度」として選択し、それぞれ、1、2、または3点を付ける。個々のスコアから複合EQ-5Dスコアを計算して全体的なHRQOLを計算することができる。EQ-5D視覚的アナログスケール(VAS)スコアは、20cmの視覚的な縦軸を用いる自己評価型格付け法であり、考えられる健康の最低スコアをゼロとし、最高スコアを100とする。EQ-5D及びEQ-5D VASは、GI疾患を有する患者のHRQOLを測定するための有効かつ信頼できる手段であると多くの研究で示されている。EQ-5Dスコアにおける0.3点の低減は、患者にとってHRQOLの臨床的に意味のある改善を表す。EQ-5D VASスコアの7点以上の上昇は、患者にとってHRQOLの臨床的に意味のある改善を表す。

20

30

【0103】

「炎症性腸疾患質問票」(IBDQ)質問票(Irvine Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 28:S23-27(1999))を用いて、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を有する成人患者の生活の質を評価し、これにはHRQOLの4つの分野について下記32の質問が含まれる:腸管系(10質問)、情緒的機能(12質問)、社会的機能(5質問)、及び全身機能(5質問)。患者に、最後の2週間から症状及び生活の質について思い出して7点リッカート尺度(スコアが高いほど生活の質が高いとみなす)に基づいて各項目を格付けするように頼む。各ドメインからのスコアを合計することによって総IBDQスコアを計算する。総IBDQスコアは、32~224の範囲である。170より大きいIBDQ総スコアは、寛解期の患者の健康に関連する生活の質(HRQOL)の特徴である。

40

【0104】

本明細書で使用する場合、「導入治療」は治療の初期段階であり、患者は、治療薬のかなり集中的な投与レジメンを受ける。治療薬、例えば、抗体は、該薬剤に対する免疫寛容を誘導するなどの特定目的に適するか、または臨床反応を誘導し、疾患症状を改善するのに適した有効量の薬剤を迅速に与えるように投与される(参照により本明細書に組み込ま

50

れるWO2012/151247及びWO2012/151248参照)。

【0105】

本明細書で使用する場合、「維持治療」は、導入治療後の治療であり、導入治療によって達成された反応を安定レベルの治療薬、例えば、抗体により継続させるように施される。維持レジメンは、IBDなどの疾患の症状の逆戻りまたは疾患の再発を予防することができる(参照により本明細書に組み込まれるWO2012/151247及びWO2012/151248参照)。維持レジメンは、患者に便宜を与えることができ、例えば、単純投与レジメンであり、または治療のために低頻度の来院しか必要とされない。

【0106】

下記実施例を参照して本発明をさらに完全に理解することになる。しかしながら、下記実施例は本発明の範囲を制限するものと解釈すべきでない。全ての文献及び特許引用部は、参照によって本明細書に組み込まれる。

10

【実施例】

【0107】

実施例1

この事後探索解析は、GEMINI2試験のベースラインで瘻孔を伴う疾患を有する患者の亜集団におけるベドリズマブの効力を評価した(NCT00783692)。これは、別々の導入試験及び維持試験から成る第3相無作為化PBO対照二重盲検比較試験であった。この研究において、37%の患者は、瘻孔を伴う疾患の履歴を有し、15%の患者は、ベースライン(0週目)で活動性排液性瘻孔(複数可)を有した。

20

【0108】

GEMINI2において、2用量のベドリズマブによる導入治療の6週間後に、461名の患者が臨床反応を得、4週間または8週間毎にプラセボ、またはベドリズマブ300mgによる維持治療を受けた(維持治療企図[ITT]集団)。事前指定検索エンドポイントである瘻孔(複数可)閉鎖を各来診(2~6週間隔)時に52週目まで評価した。瘻孔(複数可)閉鎖に達した患者の数及び瘻孔(複数可)閉鎖までの平均時間を計算した。

【0109】

維持期の開始時に、ITT集団の57(12%)の患者(N=461)はベースラインで1の排液性瘻孔(複数可)を有し、瘻孔(複数可)の79%が肛門周囲に位置した。これらの患者の中で、44%~49%が事前の抗TNF治療に失敗し、39%~54%がCDのための事前の外科術を受けた。14週目までに、ベドリズマブ/プラセボを受けた患者の11.1%に対してベドリズマブで治療した患者の28%が瘻孔(複数可)閉鎖を達成した(表1及び図1)。この差は52週目まで維持された。ベドリズマブによる瘻孔(複数可)のカプラン・マイヤー確率は、6及び12カ月でそれぞれ29.2%及び33.4%であった(図2)。VDZ/VDZ治療群について瘻孔(複数可)閉鎖のハザード比は、2.54であった(95%信頼区間[CI]、0.54-11.96)。

30

【0110】

瘻孔を伴う疾患の治療におけるベドリズマブの役割を支持するこれらの予備知見は、この集団に特化した前向き研究のさらなる調査を保証する。

【0111】

40

【表 1】

表 1. ベーザインで少なくとも 1 つの排液性瘻孔を有する維持 ITT 集団において経時的に瘻孔閉鎖を達成した患者の数

週間	VDZ/PBO*	VDZ (8 週間毎)	VDZ (4 週間毎)	VDZ (総合)
	n=18	n=17	n=22	n=39
	瘻孔閉鎖を達成した患者の数(%) [95% CI]			
6	4 (22.2) [6.4, 47.6]	3 (17.6) [3.8, 43.4]	3 (13.6) [2.9, 34.9]	6 (15.4) [5.9, 30.5]
14	2 (11.1) [1.4, 34.7]	5 (29.4) [10.3, 56.0]	6 (27.3) [10.7, 50.2]	11 (28.2) [15.0, 44.9]
26	3 (16.7) [3.6, 41.4]	6 (35.3) [14.2, 61.7]	5 (22.7) [7.8, 45.4]	11 (28.2) [15.0, 44.9]
52	2 (11.1) [1.4, 34.7]	7 (41.2) [18.4, 67.1]	5 (22.7) [7.8, 45.4]	12 (30.8) [17.0, 47.6]

*6 週間の導入期の 0 週目及び 2 週目に VDZ を受けたプラセボ群の患者。
ITT、治療企図; PBO、プラセボ。

10

20

【 0 1 1 2 】

実施例 2 :

GEMINI 2 に参加したほとんどの患者 (約 88%) は、研究に参加したときに排液性瘻孔 (複数可) を有していなかった。当該患者の中で、VDZ/PBO 治療患者の 29% 及び VDZ/VDZ 治療患者の 21% は、瘻孔を伴う疾患の履歴を有した。研究の過程にわたって、CD 患者の 3.2% に排液性瘻孔 (複数可) が発生した。研究中に排液性瘻孔 (複数可) が発生した患者は、排液性瘻孔 (複数可) が発生しなかった患者に比べて、瘻孔を伴う疾患の履歴を有する可能性が高かった。排液性瘻孔 (複数可) を有する時間の中央値は、VDZ/PBO 治療患者では 16 週間 (範囲 4 ~ 36) であり、VDZ/VDZ 治療患者では 6 週間 (範囲 4 ~ 42) であった。VDZ/VDZ 治療による排液性瘻孔 (複数可) 発生のカプラン・マイヤー確率は、6 カ月及び 12 カ月でそれぞれ 3.0% 及び 3.7% であり、VDZ/PBO 治療患者では、それぞれ 3.1% 及び 4.8% であった (図 3)。VDZ/VDZ 治療による研究中の排液性瘻孔 (複数可) 発生のハザード比は 0.77 であった (95% CI、0.25、2.43)。排液性瘻孔 (複数可) が発生した VDZ/VDZ 治療患者では、排液性瘻孔 (複数可) が発生しなかった患者に比べて高い百分率の患者が抗 TNF 失敗の履歴 (88%)、CD のための事前外科術 (75%) 及びより高い C 反応性タンパク質中央値 (19.2 mg/L) を有したが (排液性瘻孔 (複数可) が発生しなかった患者では、それぞれ、51%、35% 及び 8.8%)、VDZ/PBO 治療患者では同様の差は観察されなかった。

30

【 0 1 1 3 】

実施例 3 :

第 4 相無作為化二重盲検多施設研究を行なって、活動性クローン病 (CD) を有する対象の排液性肛門周囲瘻孔 (複数可) の治療において 30 週間の治療期間 (22 週目に最後の用量) にわたって、30 分の注入として投与した 2 用量レジメンのベドリズマブ IV 300 mg の効力を評価する。この研究に参加する両治療群の患者は、研究の登録前のケア基準として外科的排液線設置を受けている。中等度から重度の活動性 CD 及び少なくとも 2 週間の持続期間の 1 ~ 3 個の排液性肛門周囲瘻孔 (複数可) を有する約 126 名の CD 対象が含まれる。対象は、病歴的に自らの根底にある CD に適格である従来療法もしくは腫瘍壊死因子 (TNF) 拮抗薬のどちらかとの不十分な反応を有したことがあるか、またはそれに対する反応を喪失したことがあるか、またはそれに不耐性であったことがな

40

50

なければならない。対象は、下記2つの治療群の1つに1：1比で無作為化される。

群1：0、2、6、14、22週目にベドリズマブIV300mg用量及び10週目にプラセボIV用量

群2：0、2、6、10、14、及び22週目にベドリズマブIV300mg用量
【0114】

この研究は、3週間のスクリーニング期間、30週間の治療期間（22週目に最後の用量）、及び最後の用量後18週間の追跡調査期間から成る。スクリーニングから18週間の後治療までの研究の持続期間は、全ての対象について約43週間である。

【0115】

両群において、瘻孔（複数可）排泄の有意な減少という条件で、かつ研究者の判断で、10週目後に排泄線を除いてよい。全ての排泄線を14週目までに除去することが賢明であり、22週目までに除去しなければならない。

10

【0116】

この研究の主目的は、瘻孔を伴うCDを有する対象においてベドリズマブIV300mgの2つの異なる用量レジメンで30週目に瘻孔（複数可）治癒した対象の比率を調べることである。ベースラインと比較して磁気共鳴画像法（MRI）により30週目での瘻孔（複数可）治癒を判断する。1日目から2、6、10、14、22、及び30週目までの肛門周囲疾患活動性指数（PDAI）及びクローン病活動性指数（CDAI）によって臨床的疾患活動性を評価する。各来診時に肛門周囲痛を調べる。14及び30週目での炎症性腸疾患質問票（IBDQ）及びEuroQol-5観点（EQ-5D）を含めた生活の質の尺度を1日目と比較する。ベースラインと比べて30週目で用いたパッド数を比較することによって瘻孔（複数可）排泄を評価する。

20

【0117】

この研究の主エンドポイントは、30週目で排泄性瘻孔（複数可）の数が1日目から少なくとも50%減少した対象の比率である（閉鎖した瘻孔（複数可）が、軽い指圧にかかわらずもはや排泄しない場合）。この研究の二次エンドポイントは、30週目で100%の瘻孔（複数可）が閉じている対象の比率（全ての瘻孔（複数可）が、軽い指圧にかかわらずもはや排泄しない場合）；最初の瘻孔閉鎖までの時間；最後（100%）の瘻孔閉鎖までの時間；及び瘻孔（複数可）反応の持続期間（例えば、排泄のある日数）である。最初の瘻孔閉鎖までの時間及び最後の瘻孔閉鎖までの時間を生存分析手順により分析する。

30

【0118】

【表 3】

Gly Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser			
145 160						150					155						
Gly Pro	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu			
						165				170				175			10
Val Thr	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His			
						180			185					190			
Phe Val	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser			
			195					200						205			20
Val Asn	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys			
			210					215						220			
Val Pro	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu			
225 240						230								235			30
Lys Glu	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro			
						245								250			255
Leu Asp	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys			
						260								265			270
Thr Asp	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val			
						275								280			285
Val Gly	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp			

【 0 1 2 0 】

【表 4】

	290					295							300					
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr				
Asn																		
	305					310							315					
	320																	
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp				10
Trp																		
					325					330					335			
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu				
Pro																		
				340					345					350				
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg				20
Glu																		
			355						360					365				
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys				
Asn																		
	370																	
375						375								380				
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp				
Ile																		30
	385																	
	400					390								395				
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys				
Thr																		
						405								410				415
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser				
Lys																		40
						420								425				430
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser				
Cys																		
						435								440				445

【表5】

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
Leu

450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

10

配列番号:2

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr
Gly

1 5 10 15

Val His Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
Val

20 25 30

20

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
Leu

35 40 45

Ala Lys Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys
Pro

50 55 60

30

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe
Ser

65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
Thr

85 90 95

40

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
Cys

100 105 110

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
Val

【0122】

【表 6】

	115		120		125									
Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro
Pro														
	130					135				140				
Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu
Leu														
145						150				155				
160														
Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp
Asn														
				165					170				175	
Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp
Ser														
			180						185				190	
Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys
Ala														
		195						200					205	
Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln
Gly														
	210							215					220	
Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys	
225						230							235	

10

20

30

配列番号 :3

Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro
Gly														
1			5					10					15	
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Ala	Lys
Ser														
			20					25					30	

40

【 0 1 2 3 】

【表 7】

Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
Pro

50 55 60

10

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln
Gly

85 90 95

Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
Lys

20

100 105 110

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
Phe

30

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
Gln

145 150 155

160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
Ser

40

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
Glu

180 185 190

【 0 1 2 4 】

【表 8】

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
Ser

195

200

205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

10

配列番号 :4

Ser Tyr Trp Met His

1

5

配列番号 :5

Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
Lys

1

5

10

15

Gly

20

30

配列番号 :6

Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp Tyr

1

5

10

40

配列番号 :7

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu
Ser

1

5

10

15

【 0 1 2 5 】

【表 9】

配列番号:8

Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

10

配列番号:9

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr

1 5

20

配列番号:10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
Ser

20 25 30

30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val
Pro

50 55 60

40

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
Ile

65 70 75 80

【 0 1 2 6 】

【表 1 0】

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

10

配列番号:11

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
Ala

1 5 10 15

20

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp
Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys
Phe

50 55 60

30

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala
Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys

85 90 95

40

Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Trp Gly Gln
Gly

100 105 110

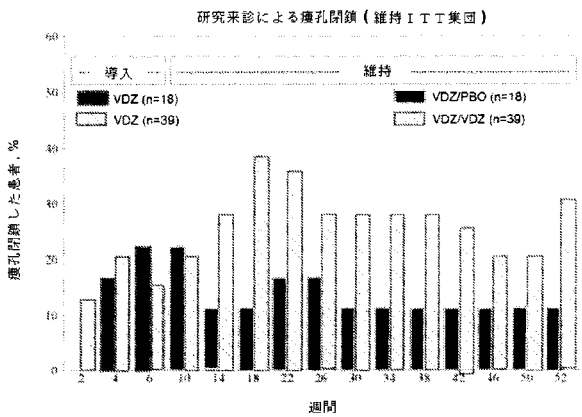
【 0 1 2 7】

【表 1 1】

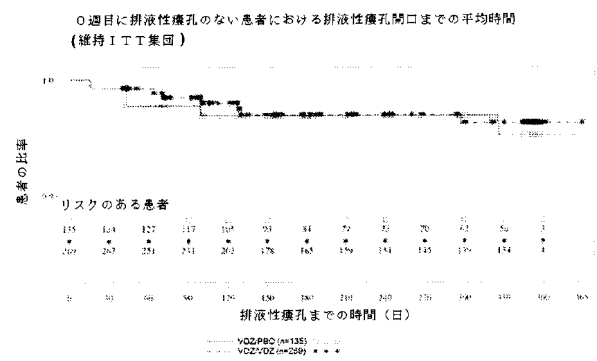
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

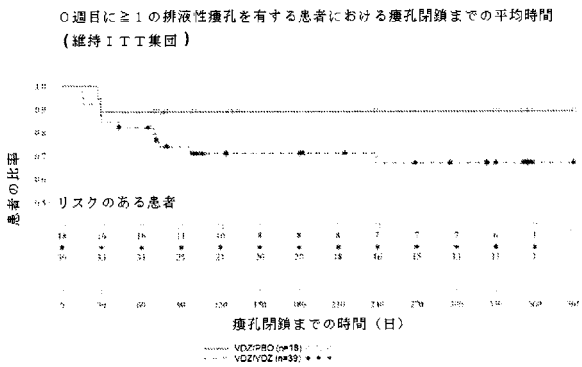
【図 1】



【図 3】



【図 2】



【配列表】

2017537105000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/062705

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/28 A61P37/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HOTOKEZAKA MASAYUKI ET AL: "Results of Seton Drainage and Infliximab Infusion for Complex Anal Crohn's Disease", HEPATO-GASTROENTEROLOGY, vol. 58, no. 109, July 2011 (2011-07), pages 1189-1192, XP009188787, ISSN: 0172-6390 abstract page 1190, left-hand column, paragraph 1 page 1191, left-hand column, paragraph 5 - page 1192, right-hand column, paragraph 1	1-42
Y	WO 2008/150490 A2 (ABBOTT BIOTECH LTD; POLLACK PAUL F [US]; OKUN MARTIN M [US]) 11 December 2008 (2008-12-11) page 52, line 26 - page 53, line 2 page 53, line 15 - line 23 examples 3,8,17	1-42
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 March 2016		17/03/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Bayer, Annette

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/062705

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WILLIAM J. SANDBORN ET AL: "Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 369, no. 8, 22 August 2013 (2013-08-22), pages 711-721, XP055245598, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1215739 page 712, left-hand column, paragraph 4 - page 713, right-hand column, paragraph 1 discussion; figures 1, 2 -& WILLIAM J. SANDBORN ET AL: "Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease; Supplementary Appendix", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 369, no. 8, 22 August 2013 (2013-08-22), pages 1-59, XP055253715, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1215739 figure S6 -----</p>	1-42
Y	<p>European Medicines Agency: "7 Westferry Circus &#x25CF; Canary Wharf &#x25CF; London E14 4HB &#x25CF; United Kingdom An agency of the European Union EPAR summary for the public", 1 June 2014 (2014-06-01), XP055253848, Retrieved from the Internet: URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/do cument_library/EPAR - Summary_for_the_publ ic/human/002782/WC500168532.pdf [retrieved on 2016-02-29] the whole document & European Medicines Agency: "ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS", 16 June 2014 (2014-06-16), XP055253845, Retrieved from the Internet: URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/do cument_library/EPAR - Product_Information/ human/002782/WC500168528.pdf [retrieved on 2016-02-29] page 3, line 17 - line 31 ----- -/--</p>	1-42

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/062705

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BRUCE E. SANDS ET AL: "Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed", GASTROENTEROLOGY, vol. 147, no. 3, 1 September 2014 (2014-09-01), pages 618-627.e3, XP055253426, PHILADELPHIA, PA ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/j.gastro.2014.05.008 the whole document, in particular study design and supplementary table 1 -----</p>	1-42
X,P	<p>FEAGAN BRIAN G ET AL: "Vedolizumab for the Treatment of Fistulizing Crohn's Disease: An Exploratory Analysis of Data From GEMINI 2", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 148, no. 4, Suppl.1, 1 April 2015 (2015-04-01), page S274, XP009188760, ISSN: 0016-5085 abstract -----</p>	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2015/062705

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. forming part of the international application as filed:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
- b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/062705

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008150490 A2	11-12-2008	EP 2152318 A2	17-02-2010
		US 2010003243 A1	07-01-2010
		US 2012282262 A1	08-11-2012
		WO 2008150490 A2	11-12-2008

フロントページの続き

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

(74)代理人 100095832

弁理士 細田 芳徳

(72)発明者 ラッシュ, カレン エル.

アメリカ合衆国 イリノイ 60015 ディアフィールド, ワン タケダ パークウェイ, シー
ノオー タケダ ファーマシューティカルズ ユー. エス. エイ., インコーポレイテッド

Fターム(参考) 4C085 AA13 AA14 AA15 CC23 EE01 GG02

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20 EA28