

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7162533号
(P7162533)

(45)発行日 令和4年10月28日(2022.10.28)

(24)登録日 令和4年10月20日(2022.10.20)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395
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 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04

請求項の数 19 (全34頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2018-558238(P2018-558238)	(73)特許権者	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 PHARMACEUTICALS, INC. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 139, ケンブリッジ, ランズダウン ストリート 40
(86)(22)出願日	平成29年5月4日(2017.5.4)	(73)特許権者	513321467 アイカーン スクール オブ メディシン アット マウント サイナイ アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニューヨーク ワン グスタフ エル. レビープレイス
(65)公表番号	特表2019-514974(P2019-514974 A)	(74)代理人	100092783
(43)公表日	令和1年6月6日(2019.6.6)		
(86)国際出願番号	PCT/US2017/031089		
(87)国際公開番号	WO2017/192867		
(87)国際公開日	平成29年11月9日(2017.11.9)		
審査請求日	令和2年4月30日(2020.4.30)		
(31)優先権主張番号	62/331,813		
(32)優先日	平成28年5月4日(2016.5.4)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
前置審査			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 炎症性腸疾患の治療を目的とする三剤併用療法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト化抗 4 7 抗体を含む、クローン病 (CD) 患者を治療するための医薬製剤であつて、

前記患者は、CD の合併症に対して高リスクの CD 患者であり、

前記抗 4 7 抗体は、アダリムマブ及びメトトレキサートとの併用療法において、以下の投与計画：

a. 0 週にヒト化抗 4 7 抗体 300 mg を初回投与量として静脈内注入し、続いて前記初回投与の 2 週後にヒト化抗 4 7 抗体 300 mg を 2 回目の後続投与量として静脈内注入し、続いて、前記初回投与の 6 週後に前記ヒト化抗 4 7 抗体 300 mg を 3 回目の後続投与量として静脈内注入し、

b. 0 週にアダリムマブ 160 mg を初回投与量として皮下注射し、続いて前記初回投与の 2 週後にアダリムマブ 80 mg を 2 回目の後続投与量として皮下注射し、続いて前記初回投与の 4 週後にアダリムマブ 40 mg を 3 回目の後続投与量として皮下注射し、

c. 0 週にメトトレキサート 15 mg を初回投与量として経口投与する
に従って投与するためのものであり、

ここで前記投与計画は内視鏡的寛解をもたらし、

さらにここで前記抗 4 7 抗体は非ヒト由来の抗原結合領域及びヒト由来の抗体の少なくとも一部を含み、ここで前記ヒト化抗体が前記 4 7 複合体に対する結合特異性を有し、ここで前記抗原結合領域は CD R として、

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、前記医薬製剤。

【請求項 2】

前記ヒト化抗 4 7 抗体が30分間かけて前記患者に投与される、請求項 1 に記載の医薬製剤。

10

【請求項 3】

前記ヒト化抗 4 7 抗体が、配列番号 1 のアミノ酸 20 ~ 140 の重鎖可変領域配列及び配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 131 の軽鎖可変領域配列を有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

前記ヒト化抗 4 7 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 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

20

【請求項 5】

前記抗 4 7 抗体がベドリズマブである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

前記高リスクの C D 患者がさらにコルチコステロイドの 1 回投与量を投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

30

【請求項 7】

前記コルチコステロイドがプレドニゾンまたはブデソニドである、請求項 6 に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

前記コルチコステロイドの 1 回投与量が、投与を中止するまで徐々に減量される、請求項 6 または 7 に記載の医薬製剤。

30

【請求項 9】

前記 3 回目の後続投与の4週後に、前記ヒト化抗 4 7 抗体 300 mg が後続投与量として静脈内注入により投与されるか、

前記 3 回目の後続投与の8週後に、前記ヒト化抗 4 7 抗体 300 mg が後続投与量として静脈内注入により投与される、

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

その後8週毎に、前記ヒト化抗 4 7 抗体 300 mg が後続投与量として静脈内注入により投与される、請求項 9 に記載の医薬製剤。

40

【請求項 11】

26週後から、4週毎に、前記ヒト化抗 4 7 抗体 300 mg が後続投与量として静脈内注入により投与される、請求項 1 ~ 9のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 12】

前記 3 回目の後続投与後の2週または 4 週毎に、前記ヒト化抗 4 7 抗体 108 mg が後続投与量として皮下注射により投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

ベドリズマブを含む、クローン病患者を治療するための医薬製剤であって、ベドリズマブは、アダリムマブ及びメトトレキサートとの併用療法において以下のとおり投与するためのものであり、

50

0、2及び6週にベドリズマブを300mgの1回投与量で投与し、その後8週毎に投与し、

0週にアダリムマブを160mgの投与量で皮下投与し、2週にアダリムマブを80mgの投与量で投与し、4週及びその後2週毎にアダリムマブを40mgの投与量で投与し、

0週に15mgのメトトレキサートを経口投与し、

前記患者は、CDの合併症に対して高リスクのCD患者である、

前記医薬製剤。

【請求項14】

アダリムマブが26週に投与を中止される、請求項13に記載の医薬製剤。 10

【請求項15】

ベドリズマブを含む、クローン病患者を治療するための医薬製剤であって、ベドリズマブは、アダリムマブ及びメトトレキサートとの併用療法において以下のとおり投与するためのものであり、

0、2、6、14、22及び30週にベドリズマブを300mgの1回投与量で投与し、その後4週毎に投与し、

0週にアダリムマブを1回160mgの投与量で皮下投与し、2週にアダリムマブを1回80mgの投与量で投与し、4週及びその後2週毎にアダリムマブを1回40mgの投与量で投与し、

0週に15mgのメトトレキサートを経口投与し、 20

前記患者は、CDの合併症に対して高リスクのCD患者である、

前記医薬製剤。

【請求項16】

アダリムマブが26週に投与を中止される、請求項15に記載の医薬製剤。

【請求項17】

前記メトトレキサートが34週に投与を中止される、請求項13～16のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項18】

前記クローン病が中等度から重度の活動性クローン病である、請求項13～17のいずれか1項に記載の医薬製剤。 30

【請求項19】

前記患者に投与されるコルチコステロイドの1回投与量が、投与を中止するまで徐々に減量される、請求項13～18のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の参照

本出願は、2016年5月4日に出願された米国仮出願第62/331,813号の利益を主張するものである。前述の出願の全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

炎症性腸疾患（IBD）は、胃腸（GI）管の慢性、再発性、炎症性疾患であり、2つの疾患単位、すなわち、潰瘍性大腸炎（UC）及びクローン病（CD）を包含する疾患である。UCにおける結腸に限定されたびまん性、表在性、持続性の炎症とは対照的に、CDの炎症は限局的で貫壁性である場合があり、口から肛門までのGI管における任意のセグメントを包含し得る。CDの有病率は、米国（US）の人口100,000人あたり約150である。特徴的な病状は、好中球及びマクロファージからなる慢性の炎症性浸潤を包含する。CDの特徴としては、肉芽腫性炎症及びアフタ性潰瘍が挙げられる。CDは、現時点において医学的または外科的な治療が不可能である。

【0003】

10

20

30

40

50

未治療の C D 患者は、通常、狭窄及び瘻形成などの構造的な合併症を発症し、このことは通常、入院及び外科手術を経時的にもたらす。米国の C D 患者 306 人の調査において、Thia (2010, Gastroenterology 139: 1147-55) は、狭窄または浸潤性疾患のいずれかによる C D 合併症の発症における累積リスクが、C D の診断が確定した 5 年後に 33.7%、20 年後に 50.8% であることを示した。この疾患の自然経過としては、長期の寛解期間を伴う無痛性の経過から、構造的な腸壁の損傷を伴う侵攻性、機能障害性の疾患にまで及ぶ可能性がある。特定の患者は、炎症に対して高い再発率、浸潤性疾患の発症、再手術の必要性を有するかまたは複数回入院することと定義され得る侵攻性の C D に罹患している。複数の環境因子が個体の遺伝子型と相互作用して疾患の発症を引き起こすため、I B D の病態生理は複雑である。公表されている侵攻性疾患のリスク因子には、上部 G I 管及び回腸の病変、浸潤性疾患、若年齢での診断、喫煙、粘膜の広範な潰瘍化、特定の血清抗体の高力価ならびにヌクレオチド結合オリゴマーヒ化ドメイン含有タンパク質 2 (NOD2) 遺伝子の変異が挙げられる。合併症に関してより高リスクになる患者をより容易に予測し、その患者集団をより強力な早期治療の対象とすることは非常に重要であるだろう。臨床的、血清学的及び遺伝学的変数を組み入れた Crohn's Disease Personalized Risk and Outcome Prediction Tool (PROSPECT) が、Siegel によって考案された (Aliment. Pharmacol. Ther. 2016, 43: 262-71; Inflamm. Bowel Dis. 2011, 17: 30-38)。このツールは、C D に関する合併症、特に狭窄または内臓浸潤性疾患の発症可能性の予測に用いられる。予測モデルの結果は、3 年の期間内における合併症の低リスクから中リスク、高リスクまでの患者のリスク層別化を可能にする。

【0004】

TNF アンタゴニスト療法による治療は、コルチコステロイド、免疫調節剤及びメサラミンに対する C D 不応性患者の治療を実質的に改善した。2010 年に、SONIC 試験において、TNF アンタゴニストのインフリキシマブ及び免疫調節剤アザチオプリンとの併用療法により、治療の有効性がさらに有意に改善されたことが示された。しかし、患者の約 40% は、TNF アンタゴニスト及び免疫調節剤の併用開始後に寛解まで到達しない。したがって、寛解率を改善し、特に C D の合併症に関してよりリスクの高い患者の疾患進行を改変し得る併用療法に、未だ解決されていない緊急の医学的ニーズが依然として存在している。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、寛解率を改善し、疾患進行を改変し得る併用療法を用いて、炎症性腸疾患（例えば、クローム病（C D）または潰瘍性大腸炎（U C））患者を治療する方法に関する。

【0006】

一態様では、患者は、炎症性腸疾患による合併症に対して中等度から高度のリスクを有する。一実施形態では、患者は高リスクの C D 患者である。

【0007】

一態様では、本発明は、ヒト化抗 4-7 抗体、アダリムマブ及び免疫調節剤を含む三剤併用療法を使用してクローム病患者を治療する方法を提供し、三剤併用療法は、以下の投与計画によって患者に実施される。まず、ヒト化抗 4-7 抗体 300 mg を初回投与量として静脈内注入し、続いて初回投与の約 2 週後に、ヒト化抗 4-7 抗体 300 mg を 2 回目の後続投与量として静脈内注入し、続いて初回投与の約 6 週後に、ヒト化抗 4-

7 抗体 300 mg を 3 回目の後続投与量として静脈内注入し、アダリムマブ 160 mg を初回投与量として皮下注射し、続いてアダリムマブ 80 mg を 2 回目の後続投与量として皮下注射し、続いて初回投与の約 4 週後に、アダリムマブ 40 mg を 3 回目の後続投与量として投与し、免疫調節剤 15 mg を初回投与量として経口投与する。ここで、投与計画は内視鏡的寛解をもたらし、さらにここで、抗 4-7 抗体は、非ヒト由来の抗原結合領域及びヒト由来抗体の少なくとも一部を含み、ヒト化抗体は 4-7 複合体に対して結

10

20

30

40

50

合特異性を有し、抗原結合領域は C D R として、

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。

【 0 0 0 8 】

一実施形態では、ヒト化抗 4 7 抗体は、約 30 分間かけて患者に投与される。

【 0 0 0 9 】

一実施形態では、ヒト化抗 4 7 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する。一実施形態では、ヒト化抗 4 7 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する。さらに別の実施形態では、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 を含む軽鎖を有する。一実施形態では、ヒト化抗 4 7 抗体はベドリズマブである。

【 0 0 1 0 】

一実施形態では、免疫調節剤はメトトレキサートである。

【 0 0 1 1 】

一態様では、本方法は、3回目の後続投与の約8週後に、ヒト化抗 4 7 抗体 300 mg を後続投与量として静脈内注入により投与することをさらに含む。

20

【 0 0 1 2 】

一態様では、本方法は、3回目の後続投与後の約2、3または4週毎に、ヒト化抗 4 7 抗体 108 mg を後続投与量として皮下注射により投与することをさらに含む。

【 0 0 1 3 】

一態様では、患者によるコルチコステロイドの同時使用については、三剤併用療法の期間中に徐々に減量し投与を中止する。

【 0 0 1 4 】

一態様では、本発明は炎症性腸疾患患者を治療する方法であって、患者にベドリズマブ、アダリムマブ及びメトトレキサートを三剤併用療法により投与することを含み、ここで三剤併用療法は、ベドリズマブを 300 mg の1回投与量で0、2及び6週に投与し、その後8週毎に投与し、アダリムマブを 160 mg の1回投与量で0週に皮下投与し、アダリムマブを 80 mg の投与量で2週に投与し、アダリムマブを 40 mg の投与量で4週及びその後2週毎に皮下投与し、メトトレキサートを投与することを含む方法を提供する。

30

一実施形態では、アダリムマブは26週に投与が中止される。一実施形態では、メトトレキサートは経口投与される。一実施形態では、メトトレキサートは 15 mg の1回投与量で投与される。一実施形態では、メトトレキサートは34週に投与が中止される。一実施形態では、炎症性腸疾患はクローン病である。一実施形態では、炎症性腸疾患は、中等度から重度の活動性クローン病である。一実施形態では、患者は高リスクの C D 患者である。一実施形態では、患者は、三剤併用療法の実施前に高リスクの C D 患者として選択される。一実施形態では、炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎である。一実施形態では、潰瘍性大腸炎は、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎である。

40

【 0 0 1 5 】

一態様では、本発明は炎症性腸疾患患者を治療する方法であって、患者にベドリズマブ、インフリキシマブ及びメトトレキサートを三剤併用療法により投与することを含む方法を提供する。三剤併用療法は、ベドリズマブを 300 mg の1回投与量で0、2及び6週に投与し、その後8週毎に投与し、インフリキシマブを 5 mg / kg の1回投与量で0、2及び6週に静脈内投与し、その後8週毎に投与し、メトトレキサートを投与することを含み得る。一実施形態では、メトトレキサートは経口投与される。一実施形態では、メトトレキサートは 15 mg の1回投与量で投与される。一実施形態では、メトトレキサート

50

は34週に投与が中止される。一実施形態では、炎症性腸疾患はクローン病である。一実施形態では、炎症性腸疾患は、中等度から重度の活動性クローン病である。一実施形態では、患者は高リスクのCD患者である。一実施形態では、患者は、三剤併用療法の実施前に高リスクのCD患者として選択される。一実施形態では、炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎である。一実施形態では、潰瘍性大腸炎は、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎である。

【0016】

一態様では、本発明は炎症性腸疾患患者を治療する方法であって、患者にベドリズマブ、ゴリムマブ及びメトレキサートを三剤併用療法により投与することを含む方法を提供する。三剤併用療法は、ベドリズマブを300mgの1回投与量で0、2及び6週に投与し、その後8週毎に投与し、ゴリムマブを200mgの1回投与量で0週に、100mgを2週に、その後100mgを4週毎に皮下投与し、メトレキサートを投与することを含み得る。一実施形態では、メトレキサートは経口投与される。一実施形態では、メトレキサートは15mgの1回投与量で投与される。一実施形態では、メトレキサートは34週に投与が中止される。一実施形態では、炎症性腸疾患はクローン病である。一実施形態では、炎症性腸疾患は、中等度から重度の活動性クローン病である。一実施形態では、患者は高リスクのCD患者である。一実施形態では、患者は、三剤併用療法の実施前に高リスクのCD患者として選択される。一実施形態では、炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎である。一実施形態では、潰瘍性大腸炎は、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎である。

【0017】

一態様では、本発明は炎症性腸疾患患者を治療する方法であって、患者にベドリズマブ、セルトリズマブペゴル及びメトレキサートを三剤併用療法により投与することを含む方法を提供する。三剤併用療法は、ベドリズマブを300mgの1回投与量で0、2及び6週に投与し、その後8週毎に投与し、セルトリズマブを400mgの1回投与量で0週に、400mgを2及び4週に、その後選択的に400mgを4週毎に皮下投与し、メトレキサートを投与することを含み得る。一実施形態では、メトレキサートは経口投与される。一実施形態では、メトレキサートは15mgの1回投与量で投与される。一実施形態では、メトレキサートは34週に投与が中止される。一実施形態では、炎症性腸疾患はクローン病である。一実施形態では、炎症性腸疾患は、中等度から重度の活動性クローン病である。一実施形態では、患者は高リスクのCD患者である。一実施形態では、患者は、三剤併用療法の実施前に高リスクのCD患者として選択される。一実施形態では、炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎である。一実施形態では、潰瘍性大腸炎は、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎である。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】試験デザインの概要を示す模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明は、炎症性腸疾患（例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎）を三剤併用療法を用いて治療する方法に関する。本方法は、クローン病患者、特に合併症を発症するリスクが高い患者に、抗インテグリン47（例えばベドリズマブ）、TNFアンタゴニスト（例えばアダリムマブ）、及び免疫調節剤（例えばメトレキサート）を含む三剤併用療法を実施することを含む。

【0020】

一態様では、三剤併用療法は患者に対して1つ以上の投与経路を介して実施される。一部の実施形態では、抗インテグリンは注入により、TNFアンタゴニストは皮下注射により、免疫調節剤は経口により投与される。

【0021】

一部の実施形態では、三剤併用療法の抗インテグリンの成分は、抗47抗体などの抗体である。一部の実施形態では、抗47抗体はヒト化抗体、例えばAkt-1マウスモノクローナル抗体のエピトープ特異性を有するヒト化抗体である。一部の実施形態で

10

20

30

40

50

は、抗 4 7 抗体はベドリズマブである。

【 0 0 2 2 】

一部の実施形態では、TNF アンタゴニストはアダリムマブである。一部の実施形態では、TNF アンタゴニストは、インフリキシマブ、ゴリムマブまたはセルトリズマブペゴルである。

【 0 0 2 3 】

一部の実施形態では、免疫調節剤はメトレキサートである。一部の実施形態では、免疫調節剤は、アザチオプリンまたは 6 - メルカプトプリンである。

【 0 0 2 4 】

定義

本明細書で使用される用語「併用療法」は、2種以上の治療物質、例えば抗 4 7 抗体及び別の薬物の投与を指す。他の薬物（複数可）は、抗 4 7 抗体の投与と同時に、投与前にまたは投与後に投与してもよい。本明細書で使用される用語「三剤併用療法」は、少なくとも 3 種の治療物質、例えば抗 4 7 抗体、抗 TNF 抗体及びメトレキサートの投与を指す。

10

【 0 0 2 5 】

本明細書で同義に使用される用語「TNF アンタゴニスト」または「TNF アンタゴニスト」は、TNF 活性を阻害、拮抗及び/または中和する治療剤を指す。TNF アンタゴニストの例には、これらに限定されないが、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル及びエタネルセプトが挙げられる。

20

【 0 0 2 6 】

用語「高リスクのクローン病（CD）患者」は、Crohn's Disease Personalized Risk and Outcome Prediction Tool (PROSPECT) 予測ツール (Siegel, et al., Aliment. Pharmacol. Ther. 2016; 43: 262 - 271) により評価されるように、診断後 2 年までに少なくとも 20% の疾患合併症の可能性があるクローン病患者を指す。一実施形態では、本明細書に開示される方法は、この特定の亜集団における患者の治療に用いられる。

【 0 0 2 7 】

代替的には、用語「高リスクのクローン病（CD）患者」は、2014 年の米国消化器病学会 (AGA) の CD Clinical Care Pathway Criteria (Sandborn, Gastroenterology 2014, 147: 702 - 705) により定義された、合併症のリスクを有するクローン病患者を指す。その基準では、例えば初期診断 < 30 歳である、広範な解剖学的病変、肛門周囲及び/または重度の直腸疾患、深部潰瘍、過去の外科的切除または狭窄及び/または浸潤拳動などの、現在及び過去の疾患の重篤度を評価する。一実施形態では、本明細書に開示される方法は、CD がこれらの基準の少なくとも 1 つを有する患者の治療に用いられる。一実施形態では、本明細書に開示される方法は、過去に外科的切除を受けた患者の治療には用いられない。

30

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用する「ベースライン」は、治療の初回投与前に測定されるパラメータの値を示す。それは初回治療時と同日、前日、前週、すなわち、初回投与後までに測定値がほとんど変化しないと予測される初回投与前の期間に得た試料測定値を指し得るものであり、初回投与後に得た測定値をこのベースライン値と比較することでその投与により起こる変化を表し得る。

40

【 0 0 2 9 】

用語「医薬製剤」は、抗 4 7 抗体などの 4 7 アンタゴニストを抗体の生物学的活性を有効にするような形態で含有し、製剤を投与するであろう対象に対して許容されないほどの毒性を有する追加成分を含有しない調製物を指す。

【 0 0 3 0 】

細胞表面分子「4 7 インテグリン」または「4 7」は、4鎖 (CD49D, I

50

T G A 4) 及び 7鎖 (I T G B 7) のヘテロ二量体である。各鎖は、代替的なインテグリン鎖を有するヘテロ二量体を形成して 4 1 または E 7 を形成し得る。ヒト 4 及び 7 遺伝子 (GenBank (National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD) の RefSeq アクセション番号 NM_000885 及び NM_000889) は、B 及び T リンパ球、特に CD4 + 記憶リンパ球において発現される。多くのインテグリンの特徴として、4 7 は休止状態または活性化状態のいずれかで存在し得る。4 7 のリガンドとしては、血管細胞接着分子 (V C A M) 、フィブロネクチン及び粘膜アドレシン (M Ad C A M (例えば M Ad C A M - 1)) が挙げられる。

【 0 0 3 1 】

「 4 7 アンタゴニスト」は、4 7 インテグリンの機能に拮抗、抑制または阻害する分子である。このようなアンタゴニストは、4 7 インテグリンと 1 つ以上のそのリガンドとの相互作用に拮抗し得る。4 7 アンタゴニストは、4 7 インテグリンのヘテロ二量体の鎖または両鎖を必要とする複合体のいずれかに結合し得るか、または M Ad C A M などのリガンドに結合し得る。4 7 アンタゴニストは、例えば抗 4 7 インテグリン抗体または「抗 4 7 抗体」などの、このような結合機能を有する抗体であり得る。一部の実施形態では、抗 4 7 抗体などの 4 7 アンタゴニストは、「4 7 複合体に対する結合特異性」を有し、4 7 に結合するが 4 1 または E 7 には結合しない。

【 0 0 3 2 】

本明細書における用語「抗体 (antibody) 」または「抗体 (antibodies) 」は、最も広い意味で使用され、具体的には、完全長抗体、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、キメラ抗体 (靈長類化抗体を包含する) 、ポリクローナル抗体、ヒト抗体、例えばマウス、ヒツジ、ニワトリまたはヤギの非ヒト種に形質導入したヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列に由来するヒト抗体などのヒト化抗体及び非ヒト種由来の抗体、例えばモノボディ及びダイアボディなどの組換え抗原結合形態、少なくとも 2 つの完全長抗体 (例えば、異なる抗原またはエピトープに対する抗体の抗原結合領域を含む各部分) から形成された多重特異性抗体 (例えば、二重特異性抗体) ならびに、例えば、d A b s 、 F v 、 s c F v 、 F a b 、 F (a b) ' 2 、 F a b ' などの、抗体のまたは抗体に由来する、前述の任意における個々の抗原結合フラグメントに及ぶ。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均一の抗体の集団から得た抗体を指し、すなわち、その集団を含む個々の抗体は同一である、及び / または同一のエピトープに結合する。修飾語「モノクローナル (の) 」は、実質的に均一な抗体の集団から得る抗体の特性を示し、任意の特定の方法による抗体の產生が必要であると解釈されるべきではない。

【 0 0 3 4 】

抗体の「抗原結合フラグメント」は、好ましくは少なくとも抗 4 7 抗体の重鎖及び / または軽鎖の可変領域を含む。例えば、ベドリズマブの抗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 及び配列番号 1 のヒト化重鎖配列のアミノ酸残基 20 ~ 140 を含み得る。このような抗原結合フラグメントの例には、 F a b フラグメント、 F a b ' フラグメント、 F v フラグメント、 s c F v 及び F (a b) ' 2 フラグメントが挙げられる。抗体の抗原結合フラグメントは、酵素による切断または組換え技術により產生され得る。例えば、 F a b または F (a b) ' 2 フラグメントをそれぞれ生成するために、パパインまたはペプシン切断が用いられ得る。同様に抗体は、 1 つ以上の終止コドンが天然の終止部位の上流に導入された抗体遺伝子を使用して、様々な切断形態で產生され得る。例えば、 F (a b) ' 2 フラグメントの重鎖をコードする組換え構築物は、重鎖の C H 1 ドメイン及びヒンジ領域をコードする D N A 配列を包含するように設計され得る。一態様では、抗原結合フラグメントは、そのリガンドの 1 つ以上 (例えば粘膜アド

10

20

30

40

50

レシン M A d C A M (例えは M A d C A M - 1) 、 フィプロネクチン) への 4 7 インテグリンの結合を阻害する。

【 0 0 3 5 】

「治療用モノクローナル抗体」は、ヒト対象の治療に使用される抗体である。本明細書に開示される治療用モノクローナル抗体は、抗 4 7 抗体を包含する。

【 0 0 3 6 】

抗体の「エフェクター機能」は、抗体の F c 領域 (天然配列の F c 領域またはアミノ酸配列のバリエント F c 領域) に起因するそれらの生物学的活性を指す。抗体のエフェクター機能の例としては、 C 1 q 結合、補体依存性細胞障害、 F c 受容体結合、抗体依存性細胞介在性細胞傷害 (A D C C) 、食作用、細胞表面受容体 (例えは B 細胞受容体、 B C R) のダウンレギュレーションなどが挙げられる。目的の分子の A D C C 活性を評価するため、例えは、米国特許第 5,500,362 号または第 5,821,337 号に記載の *in vitro* A D C C アッセイなどが実施され得る。

10

【 0 0 3 7 】

それらの重鎖における定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、完全長抗体は異なる「クラス」に割り当てられ得る。完全長抗体の 5 つの主要なクラスとして I g A 、 I g D 、 I g E 、 I g G 及び I g M があり、これらのいくつかはさらに、例えは I g G 1 、 I g G 2 、 I g G 3 、 I g G 4 、 I g A 及び I g A 2 の「サブクラス」 (アイソタイプ) に分けられ得る。抗体の種々のクラスに対応する重鎖の定常ドメインは、それぞれ 、 、 、 及び μ と呼ばれる。抗体の種々のクラスのサブユニット構造及び三次元立体構造は周知である。

20

【 0 0 3 8 】

任意の脊椎動物種に由来する抗体の「軽鎖」は、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 つの明確に異なる種類の 1 つに割り当てられ得る。

【 0 0 3 9 】

用語「超可変領域」は、本明細書で使用される場合、抗原結合に関与する抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は、一般に「相補性決定領域」または「 C D R 」に由来するアミノ酸残基 (例えは、軽鎖可変ドメイン中の残基 24 ~ 34 (L 1) 、 50 ~ 56 (L 2) 及び 89 ~ 97 (L 3) ならびに重鎖可変ドメイン中の 31 ~ 35 (H 1) 、 50 ~ 65 (H 2) 及び 95 ~ 102 (H 3) 、 Kabat et al. , Sequences of Proteins of Immunological Interest , 5 th Ed. Public Health Service , National Institutes of Health , Bethesda , Md. (1991)) 及び / または、「超可変ループ」に由来するそれらの残基 (例えは、軽鎖可変ドメイン中の残基 26 ~ 32 (L 1) 、 50 ~ 52 (L 2) 及び 91 ~ 96 (L 3) ならびに重鎖可変ドメイン中の 26 ~ 32 (H 1) 、 53 ~ 55 (H 2) 及び 96 ~ 101 (H 3) 、 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「 F R 」残基は、本明細書に定義される超可変領域の残基を除くそれらの可変ドメイン残基である。超可変領域またはその C D R は、ある抗体鎖から別の抗体鎖または別のタンパク質に導入され、產生される (複合) 抗体または結合タンパク質に抗原結合特異性を与える。

30

【 0 0 4 0 】

非ヒト (例えは、げっ歯類) 抗体の「ヒト化」形態は、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。ほとんどの場合、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域由来の残基が、例えはマウス、ラット、ウサギまたは非ヒト靈長類などの非ヒト種 (ドナー抗体) の超可変領域由来の残基により置換され、所望の特異性、親和性及び機能を有するヒト免疫グロブリン (レシピエント抗体) である。ある場合には、ヒト抗体のフレームワーク領域 (F R) 残基は、対応する非ヒト残基により置換される。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。これらの改変は、

40

50

抗体の機能をさらに改良するために行われる。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) を参照のこと。

【0041】

「親和性成熟」抗体は、それらの変化（複数可）がない親抗体と比較して、抗原に対する抗体親和性の改善をもたらす、その1つ以上の超可変領域での1つ以上の変化を有する。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レベルまたはさらにピコモルレベルでの親和性を有する。親和性成熟抗体は、当技術分野で公知の手順により產生される。Marks et al. *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992) では、VH及びVLドメインシャッフリングによる親和性成熟について記載されている。CDR及び/またはフレームワーク残基のランダム変異導入法は、Barbas et al. *Proc Natl 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) により記載されている。

10

【0042】

「単離された」抗体は、同定されてその自然環境の成分から分離及び/または回収されたものである。ある特定の実施形態では、抗体は、(1) Lowry法により測定したタンパク質が95重量%、代替的には99重量%を超えるように、(2)スピニングカップシーケエネーターを用いて少なくとも15残基のN末端または内部アミノ酸配列を十分に得られる程度に、または(3)クーマシープルーまたは銀染色を用いた還元または非還元条件下でのSDS-PAGEにより均一性が確認されるように精製する。単離された抗体は、抗体の自然環境にある少なくとも1つの成分が存在しないため、組換え細胞内のin situの抗体を包含する。しかしながら、通常単離された抗体は、少なくとも1つの精製ステップによって調製される。

20

【0043】

「治療」は治療的処置を指す。治療が必要な人には、既に疾患に罹患している人が含まれる。したがって、例えばヒトのような、本明細書において治療される患者は、例えばクローン病または潰瘍性大腸炎の炎症性腸疾患などの疾患に罹患していると診断されている可能性がある。用語「患者」及び「対象」は、本明細書では同義に使用される。

30

【0044】

「予防」は、有害事象の重症度の非存在または抑制をもたらす治療を指す。ある集団の患者では、治療が一般的に一定の割合で有害事象を、または一定の割合で重篤な有害事象をもたらすが、予防目的で投与される治療は、代わりに有害事象の割合の低下をもたらし（すなわち、有害事象のリスクがより低くなるかまたは抑制される）、または重篤な有害事象の割合の低下をもたらす（すなわち、有害事象が重篤であるリスクがより低くなるかまたは抑制される）。

40

【0045】

中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎（UC）及びクローン病（CD）患者の治療を目的とする、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として、抗4-7抗体のベドリズマブが既に示されている。ベドリズマブは、新規の腸管選択性の作用機序を有する。細胞表面に発現する4-7に結合することから、ベドリズマブは4-7アンタゴニストであり、腸管ホーミング記憶Tリンパ球のサブセットが内皮細胞上に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1（MAdCAM-1）と相互作用するのを遮断する。

【0046】

抗薬物抗体の有無、性別、身体の大きさ、免疫抑制剤の同時使用、疾患の種類、アルブ

50

ミン濃度及び全身性炎症の程度などのいくつかの要因が、抗体のクリアランスの促進に関与する。さらに、薬物投与量とは異なって、薬物トラフ濃度の上昇が有効性の向上に関与しているように、有効性と曝露の一貫した関係がこれらの薬剤の多くに認められている。薬物クリアランスの相違は、この観察結果を説明する重要な要因となり得る。例えば、がん患者は、腫瘍の免疫抑制治療及び感染症の治療を受ける。したがって、移植患者の治療用抗体に対するクリアランスの決定要因を理解することは、投薬計画の最適化をもたらし得る。

【0047】

以前の試験では、ベドリズマブの単回投与による薬物動態、薬力学(4γ 受容体飽和)、安全性、及び忍容性について、健康なボランティアに対して $0.2\sim10\text{ mg/kg}$ の1回投与量の範囲で調査した(静脈内[IV]注入)(未公開データ)。ベドリズマブの血清濃度はピーク濃度に達した後、濃度が約 $1\sim10\text{ ng/mL}$ に達するまで概ね双指数関数的に低下した。その後、濃度は非線形的に低下するように見えた。ベドリズマブの反復投与による薬物動態及び薬力学について、CD患者に対して 0.5 及び 2 mg/kg のIV注入後、及びUC患者に対して 2.6 及び 10 mg/kg の注入後に調査した。ベドリズマブの薬物動態は、UC患者に対して $2\sim10\text{ mg/kg}$ の投与量の範囲でIV注入した後、概ね線形であった。ベドリズマブの初回投与後における反復投与後に、 4γ 受容体飽和が迅速かつほぼ完全に達成された。

10

【0048】

ベドリズマブの導入及び維持療法の有効性及び安全性は、GEMINI2(Clinical Trials.gov番号、NCT00783692)及びGEMINI3(Clinical Trials.gov番号、NCT01224171)試験のCD患者において示された。導入及び維持療法に関するCD患者のベドリズマブに対する曝露-反応(有効性)関係は、他の場所に示されている。

20

【0049】

TNFアンタゴニストはアダリムマブであってもよい。アダリムマブは、ヒトTNF-に特異的な組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。アダリムマブはTNF-に特異的に結合し、p55及びp75細胞表面のTNF-受容体との相互作用を遮断する。同様にアダリムマブは、in vitroの補体存在下で表面TNF-発現細胞を溶解する。アダリムマブは、リンホトキシン(TNF-)に結合しないかまたはこれを不活性化しない。TNF-は、正常な炎症反応及び免疫反応に関する天然に存在するサイトカインである。TNF-は、炎症性疾患の特徴である病的炎症及び関節破壊の両方において重要な役割を果たす。アダリムマブは同様に、白血球遊走に関与する接着分子の濃度変化など、TNF-により誘導または調節される生物学的反応を調整する。

30

【0050】

アダリムマブは、従来の治療法に対する反応が不十分な患者における中等度から重度の活動性CDの治療に関して世界的に承認されている。さらに、アダリムマブは、インフリキシマブに対する反応が消失した場合、またはインフリキシマブに不耐容である場合に、これらの患者の徴候及び症状を軽減し、臨床的寛解を誘導することに関して承認されている。

40

【0051】

アダリムマブ 40 mg を週1回または隔週で投与した場合、アダリムマブの導入療法に反応したCD患者において臨床的寛解の維持に有効であることが示されている。アダリムマブは、CD患者においてコルチコステロイドのスペアリング効果を有することも示されている(Behm BW BS. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008(1))。

【0052】

免疫調節剤は、代謝拮抗剤であり得る。メトレキサートは、特定の腫瘍性疾患、重度の乾癬及び成人関節リウマチの治療に関して承認された代謝拮抗剤である。メトレキサートは元来抗悪性腫瘍剤として開発されたもので、テトラヒドロ葉酸の産生における反応

50

を触媒する酵素、ジヒドロ葉酸還元酵素の阻害剤である。この経路は、デオキシリボ核酸（D N A）のプリン及びピリミジン成分の合成に必須であり、したがって薬物は細胞分裂を遅延させる。自己免疫疾患の治療における低用量メトトレキサートの作用機序は十分に理解されていないが、免疫抑制作用及び抗炎症作用の両方を裏付けるエビデンスが確認されている。

【0053】

三剤併用療法を用いた炎症性腸疾患の治療

本発明は、三剤併用療法を用いて患者の炎症性腸疾患（例えば、クローン病（C D）または潰瘍性大腸炎）を治療する方法に関する。ヒト患者は、成人（例えば18歳以上）、青年または子供であり得る。三剤併用療法は、特にC Dの合併症リスクがより高い患者を対象に、異なる作用機序を有する薬物を包含することによって、寛解率を改善し、疾患の進行を改変し得る。インフリキシマブまたはアダリムマブを用いた治療に反応する患者においては、M A d C A Mの減少及び47陽性細胞の増加が示されている（B i a n c h e r i P , et al . I n f l a m m B o w e l D i s 2 0 1 3 ; 1 9 (2) : 2 5 9 - 6 4 ）。したがって、患者のベドリズマブ経路は活性化されており、治療計画にベドリズマブを追加することは、臨床的に意義のある相乗作用を提供し得る。

10

【0054】

一実施形態では、本発明の三剤併用療法は、炎症性腸疾患から合併症を発症するリスクが高い患者を治療するために使用される。例えば、C Dまたは侵攻性C Dから合併症を発症するリスクが高い患者には、上部G I 管及び回腸の病変、浸潤性疾患、若年齢での診断、喫煙、粘膜の広範な潰瘍化、血清抗体の高力価、診断時のコルチコステロイドの使用ならびにN O D 2遺伝子の変異を有する患者が挙げられ得る。C Dの合併症を発症するリスクが高い患者は、P R O S P E C TアルゴリズムまたはA G A基準に関して上記のように定義され得る。高リスクのC D患者として判定された患者は、三剤併用療法の対象になり得る。三剤併用療法の対象となる患者は、限局性回腸疾患の場合、クローン病簡易内視鏡スコア（S E S - C D）7または4であり得る。三剤併用療法の対象となる患者は、クローン病活動指数（C D A I）220と判定された場合、活動性疾患を有し得る。C D A Iスコアでは、水様または泥状便の回数、腹痛の重症度、総合的な健康状態、例えば関節炎、虹彩炎、紅斑、瘻孔もしくは膿瘍または発熱などの疾患の腸外の症状、患者の下痢止め薬の使用有無、腹部腫瘍、ヘマトクリット値及び体重などの要因を考慮する。

20

【0055】

抗インテグリン

抗47抗体などの抗インテグリンは、47インテグリンがそのリガンドに結合するのを阻害する有効量で投与される。治療に関して、有効量は所望の作用（例えば内視鏡的寛解の誘導、粘膜治癒の誘導、臨床的寛解の達成、バイオマーカーによる寛解の達成）の達成に十分である。抗47抗体などの47アンタゴニストは、単回投与または反復投与で投与され得る。用量は、当技術分野で公知の方法により決定される可能性があり、例えば、個体の年齢、感受性、忍容性及び全体的な健康状態に依存し得る。投与方法の例としては、例えば経鼻もしくは吸入または経皮投与などの局所経路、例えば栄養管または坐剤などを介した経腸経路、及び例えば静脈内、筋肉内、皮下、動脈内、腹腔内または硝子体内投与などの非経口経路が挙げられる。抗体の適切な用量は、1回の治療につき約0.1m g / k g 体重～約10.0m g / k g 体重、例えば約2m g / k g ～約7m g / k g、約3m g / k g ～約6m g / k g または約3.5～約5m g / k g であり得る。特定の実施形態では、投与される投与量は、約0.3m g / k g、約0.5m g / k g、約1m g / k g、約2m g / k g、約3m g / k g、約4m g / k g、約5m g / k g、約6m g / k g、約7m g / k g、約8m g / k g、約9m g / k g または約10m g / k g である。一部の実施形態では、ベドリズマブは、50m g、75m g、100m g、300m g、450m g、500m g または600m g の1回投与量で投与される。一部の実施形態では、ベドリズマブは、108m g、90～120m g、216m g、160m g、165m g、155～180m g、170m g または180m g の1回投与量で

30

40

50

投与される。一部の実施形態では、ベドリズマブなどの抗 4 7 抗体は、投与を行うため滅菌水などの液体で再構成され得る乾燥した凍結乾燥製剤として提供される。再構成された製剤の投与は、上記の経路の 1 つである非経口注射によるものであり得る。静脈注射は、滅菌生理食塩水、緩衝液、例えばリン酸緩衝生理食塩水またはリングル（乳酸加もしくはブドウ糖加）溶液を用いてさらに希釈するなどの注入によるものであり得る。一部の実施形態では、抗 4 7 抗体は、治療開始後の約 2、3 もしくは 4 週毎または 3 回目の後続投与後に、例えば約 108 mg または約 165 mg または約 216 mg の 1 回投与量が皮下注射により投与される。

【0056】

抗 4 7 抗体である抗インテグリンは、4 鎖上のエピトープ（例えばヒト化 MAb 21.6（Bendig et al.、米国特許第 5,840,299 号）、7 鎖上のエピトープ（例えば Fib 504 もしくはヒト化誘導体（例えば Fong et al.、米国特許第 7,528,236 号））または 4 鎖と 7 鎖の会合により形成されるコンビナトリアルエピトープに結合し得る。AMG-181 または US 2010/0254975 号に記載の他の抗体は、抗 4 7 抗体である。一態様では、抗体は、4 7 複合体上のコンビナトリアルエピトープに結合するが、鎖が相互に会合していない限り、4 鎖または 7 鎖上のエピトープに結合しない。インテグリン 4 とインテグリン 7 の会合は、例えば、共にエピトープを含む両鎖上にある近接残基に接近させるか、または 1 つの鎖、例えば適切なインテグリンパートナーの非存在下またはインテグリン活性化の非存在下では抗体結合が不可能なエピトープ結合部位であるインテグリン 4 鎖またはインテグリン 7 鎖に対して立体構造的に曝露することによりコンビナトリアルエピトープを生成し得る。別の態様では、抗 4 7 抗体はインテグリン 4 鎖及びインテグリン 7 鎖の両方に結合し、したがって 4 7 インテグリン複合体に特異的である。このような抗体は、例えば、4 7 に結合するが 4 1 に結合しない、及び / または E 7 に結合しない可能性がある。別の態様では、抗 4 7 抗体は、Act-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（Lazarovits, A. I. et al., J. Immunol., 133(4): 1857-1862 (1984)、Schweighofer et al., J. Immunol., 151(2): 717-729, 1993、Bednarczyk et al., J. Biol. Chem., 269(11): 8348-8354, 1994）。マウス Act-1 モノクローナル抗体を産生するマウス ACT-1 ハイブリドーマ細胞株は、Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, Mass. 02139, U.S.A. の代理として 2001 年 8 月 22 日にブダペスト条約の規定により American Type Culture Collection, 10801 University Boulevard, Manassas, Va. 20110-2209, U.S.A. にアクセッション番号 PTA-3663 として寄託された。別の態様では、抗 4 7 抗体は、米国特許出願公開第 2010/0254975 号に提供される CDR を使用したヒト抗体または 4 7 結合タンパク質である。

【0057】

一態様では、抗インテグリンは、抗 MAdCAM 抗体（例えば米国特許第 8,277,808 号、P F - 00547659 または WO 2005/067620 に記載の抗体を参照のこと）、または、米国特許第 7,803,904 号などに記載されている MAdCAM-Fc キメラなどのリガンドが遺伝子改変された形態である。

【0058】

一態様では、抗インテグリンは、1 つ以上のそのリガンド（例えば粘膜アドレシン、例えば MAdCAM（例えば MAdCAM-1）、フィブロネクチン及び / または血管アドレシン（VCAM））に対する 4 7 の結合を阻害する。靈長類の MAdCAM は、PCT 公報 WO 96/24673 に記載されており、本参照によりその全教示が本明細書に組み込まれる。別の態様では、抗インテグリンは、VCAM の結合を阻害することなく、MAdCAM（例えば MAdCAM-1）及び / またはフィブロネクチンへの 4 7 の

10

20

30

40

50

結合を阻害する。

【0059】

一態様では、抗インテグリン、例えば抗 4 7 抗体は、例えばマウス A c t - 1 抗体の相補性決定領域を含む結合特異性を有する。例えば、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 、 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) を含有する重鎖ならびに適切なヒト重鎖のフレームワーク領域を含み、また同様に、マウス A c t - 1 抗体の 3 つの軽鎖 C D R (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) を含有する軽鎖ならびに適切なヒト軽鎖のフレームワーク領域を含む。一部の実施形態では、抗 4 7 抗体は I g G 1 アイソタイプである。

10

【0060】

一態様では、治療に使用する抗インテグリンは、マウス A c t - 1 抗体のヒト化型である。ヒト化抗体を調製する適切な方法は、当技術分野で周知である。一般に、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 、 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) を含有する重鎖ならびに適切なヒト重鎖のフレームワーク領域を含有し、また同様に、マウス A c t - 1 抗体の 3 つの軽鎖 C D R (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) を含有する軽鎖ならびに適切なヒト軽鎖のフレームワーク領域を含有する。ヒト化 A c t - 1 抗体は、アミノ酸置換の有無にかかわらず、コンセンサスフレームワーク領域などの任意の適切なヒトフレームワーク領域を含有し得る。例えば、1 つ以上のフレームワークのアミノ酸は、例えばマウス A c t - 1 抗体の対応する位置にあるアミノ酸などの別のアミノ酸と置換され得る。ヒト定常領域またはその一部は、存在する場合、または軽鎖、及び / またはアレリックバリエントを包含するヒト抗体の (例えば 1 、 2 、

20

3 、 4) 、 μ 、 (例えば 1 、 2) 、 または 重鎖に由来し得る。エフェクターモードを調整するため、特定の定常領域 (例えば I g G 1) 、そのバリエントまたはその一部が選択され得る。例えば、 F c 受容体への結合及び / または補体を固定する機能を最小にするため、変異した定常領域 (バリエント) は融合タンパク質に組み込まれ得る (例えば Winter et al . , G B 2 , 2 0 9 , 7 5 7 B ; Morrison et al . , WO 8 9 / 0 7 1 4 2 ; Morgan et al . , WO 9 4 / 2 9 3 5 1 , Dec . 2 2 , 1 9 9 4 を参照のこと) 。 A c t - 1 抗体のヒト化型は、 P C T 公開番号 WO 9 8 / 0 6 2 4 8 及び WO 0 7 / 6 1 6 7 9 に記載されており、その各々の全教示は本参照により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た治療法は、米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 9 5 2 3 8 号、第 2 0 0 5 / 0 0 9 5 2 3 8 号、 WO 2 0 1 2 / 1 5 1 2 4 8 及び WO 2 0 1 2 / 1 5 1 2 4 7 に記載されている。

30

【0061】

一態様では、抗インテグリンは抗 4 7 抗体、ベドリズマブである。ベドリズマブ I V (別名 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)) は、ヒトリンパ球のインテグリン 4 7 に対するヒト化抗体 (I g) G 1 m A b である。 4 7 インテグリンは、腸間膜リンパ節の内皮及び G I 粘膜に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子 - 1 (M A d C A M - 1) との接着相互作用を介して G I 粘膜、腸管関連リンパ組織 (G A L T) 及び腸間膜リンパ節へのリンパ球輸送を媒介する。ベドリズマブは 4 7 インテグリンに結合し、 M A d C A M - 1 への接着に拮抗し、そのようなものとしてナイーブ T 細胞の G A L T 及び腸間膜リンパ節への移動ならびに腸管ホーミング白血球の G I 粘膜への移動を妨げる。

40

【0062】

別の態様では、抗インテグリンは、治療に使用するヒト化抗 4 7 抗体であり、配列番号 1 のアミノ酸 2 0 ~ 1 4 0 を含む重鎖可変領域、及び配列番号 2 のアミノ酸 2 0 ~ 1 3 1 または配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 1 1 2 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 2 0 ~ 4 7 0 を含む重鎖及び配列番号 3 のアミノ酸 1 ~ 2 1 9 を含む軽鎖を

50

含み得る。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 を含む軽鎖を含み得る。ベドリズマブは、Chemical Abstract Service (CAS, American Chemical Society) の下で登録番号 943609 - 66 - 3 としてカタログに掲載されている。

【0063】

ヒト化抗 4 7 抗体の配列に対する置換は、例えば、重鎖及び軽鎖フレームワーク領域に対する変異であり得る。例えば、配列番号 10 の残基 2 のイソロイシンからバリンへの変異、配列番号 10 の残基 4 のメチオニンからバリンへの変異、配列番号 11 の残基 2 4 のアラニンからグリシンへの変異、配列番号 11 の残基 3 8 のアルギニンからリジンへの変異、配列番号 11 の残基 4 0 のアラニンからアルギニンへの変異、配列番号 11 の残基 4 8 のメチオニンからイソロイシンへの変異、配列番号 11 の残基 6 9 のイソロイシンからロイシンへの変異、配列番号 11 の残基 7 1 のアルギニンからバリンへの変異、配列番号 11 の残基 7 3 のスレオニンからイソロイシンへの変異、またはその任意の組合せ、ならびにマウス Act - 1 抗体の重鎖 CDR (CDR1、配列番号 4、CDR2、配列番号 5 及び CDR3、配列番号 6) を有する重鎖 CDR の置換、及びマウス Act - 1 抗体の軽鎖 CDR (CDR1、配列番号 7、CDR2、配列番号 8 及び CDR3、配列番号 9) を有する軽鎖 CDR の置換が挙げられる。

【0064】

投与量は、約 20 分、約 25 分、約 30 分、約 35 分または約 40 分かけて患者に投与され得る。一部の実施形態では、投与量は最大で 2 時間かけて患者に投与され得る。

【0065】

TNF アンタゴニスト

本発明は、炎症性腸疾患の治療を目的とする TNF アンタゴニストの投与を包含する三剤併用療法を特徴とする。TNF アンタゴニストは、TNF - 受容体との結合を阻害し、p 5 5 及び p 7 5 細胞表面 TNF - 受容体との相互作用を遮断する有効量で投与される。適切な TNF アンタゴニストとしては、例えば、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル、そのバイオシミラー及びその等価物が挙げられる。治療に関して、有効量は所望の作用 (例えば内視鏡的寛解の誘導、粘膜治癒の誘導、臨床的寛解の達成、バイオマーカーによる寛解の達成) の達成に十分である。抗 TNF - 抗体 (例えばアダリムマブ) などの TNF アンタゴニストは、単回投与または反復投与により投与され得る。用量は、当技術分野で公知の方法により決定される可能性があり、例えば、個体の年齢、感受性、忍容性及び全体的な健康状態に依存し得る。投与方法の例としては、例えば経鼻もしくは吸入または経皮投与などの局所経路、例えば栄養管または坐剤などを介した経腸経路、及び例えば静脈内、筋肉内、皮下、動脈内、腹腔内または硝子体内投与などの非経口経路が挙げられる。抗体の適切な用量は、1 回の治療につき約 0.1 mg / kg 体重 ~ 約 10.0 mg / kg 体重、例えば約 1 mg / kg ~ 約 8 mg / kg、約 2 mg / kg ~ 約 7 mg / kg、約 3 mg / kg ~ 約 6 mg / kg または約 3.5 ~ 約 5 mg / kg であり得る。特定の実施形態では、投与される投与量は、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、TNF アンタゴニストは、400 mg、500 mg、750 mg、800 mg、1000 mg、1500 mg、1600 mg、1750 mg、2000 mg、3000 mg、4000 mg、4500 mg、5000 mg または 6000 mg の 1 回投与量で投与される。一部の実施形態では、TNF アンタゴニストは、400 mg、800 mg、1600 mg、80 ~ 2000 mg、1700 mg、1650 mg、1550 mg、1500 ~ 1800 mg、1400 mg または 1300 mg の 1 回投与量で投与される。

【0066】

一実施形態では、本発明の三剤併用療法は、炎症性腸疾患の治療を目的とするアダリムマブの使用法を包含する。アダリムマブは、例えばクローン病または潰瘍性大腸炎などの

10

20

30

40

50

炎症性腸疾患患者に投与され得る。一実施形態では、アダリムマブを0週に160mgの初回投与量で、続いて2週に80mgの2回目の投与量で、その後4週及びその後2週毎に40mgの投与量で、クローン病または潰瘍性大腸炎に罹患している対象に皮下投与する。一実施形態では、三剤併用療法は、患者の治療開始から26週にアダリムマブの投与を中止することを含む。

【0067】

一実施形態では、本発明の三剤併用療法は、例えばクローン病または潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の治療を目的とするインフリキシマブの使用法を包含する。一実施形態では、インフリキシマブは、0、2及び6週に5mg/kgの1回投与量で、その後8週毎に、クローン病または潰瘍性大腸炎に罹患している対象に静脈内投与される。一実施形態では、三剤併用療法は、患者の治療開始から26週にインフリキシマブの投与を中止することを含む。

10

【0068】

一実施形態では、本発明の三剤併用療法は、例えばクローン病または潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の治療を目的とするゴリムマブの使用法を包含する。一実施形態では、ゴリムマブは、クローン病または潰瘍性大腸炎に罹患している対象に、0週に200mgの1回投与量、続いて2週に100mgの投与量、その後4週毎に100mgの投与量で皮下投与される。一実施形態では、三剤併用療法は、患者の治療開始から26週にゴリムマブの投与を中止することを含む。

20

【0069】

一実施形態では、本発明の三剤併用療法には、例えばクローン病または潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の治療を目的とするセルトリズマブペゴルの使用法が包含される。一実施形態では、セルトリズマブペゴルは、クローン病または潰瘍性大腸炎に罹患している対象に、0週に400mgの投与量で、続いて2及び4週に400mgの投与量で皮下投与される。反応が生じた場合、その後4週毎に400mgのセルトリズマブペゴルを投与する。一実施形態では、三剤併用療法は、患者の治療開始から26週にセルトリズマブペゴルの投与を中止することを含む。

【0070】

免疫調節剤

免疫調節剤は、免疫原性を抑制する有効量により投与される。適切な免疫調節剤の例としては、フルオロウラシル、クラドリビン、カペシタビン、メトトレキサート、ペメトレキセド、メルカプトプリン、ヒドロキシウレア、ゲムシタビン、フルダラビン、プララトレキサート、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、フロクスウリジン、ネララビン、及びチオグアニンが挙げられる。一実施形態では、免疫調節剤はメトトレキサートである。治療に関して、有効量は所望の作用（例えば内視鏡的寛解の誘導、粘膜治癒の誘導、臨床的寛解の達成、バイオマーカーによる寛解の達成）の達成に十分である。代謝拮抗剤（例えばメトトレキサート）などの免疫調節剤は、単回投与または反復投与により投与され得る。用量は、当技術分野で公知の方法により決定される可能性があり、例えば、個体の年齢、感受性、忍容性及び全体的な健康状態に依存し得る。投与方法の例としては、経口投与、例えば経鼻もしくは吸入または経皮投与などの局所経路、例えば栄養管または坐剤などを介した経腸経路、及び例えば静脈内、筋肉内、皮下、動脈内、腹腔内または硝子体内投与などの非経口経路が挙げられる。免疫調節剤の適切な用量は、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mgまたは45mgの1回投与量であり得る。一部の実施形態では、メトトレキサートは、10mg、15mg、20mg、10~30mg、25mg、30mgまたは45mgの1回投与量で投与される。

30

【0071】

免疫調節剤、例えばメトトレキサートの投与量は、1日1回、週に1回または月に1回患者に投与され得る。一部の実施形態では、その投与量は、最大34週まで週に1回患者に経口投与され得る。

40

【0072】

50

例えば抗インテグリン / TNF アンタゴニスト / 免疫調節剤などの三剤併用療法は、個体（例えばヒト）に順次に、並行してまたは同時に投与され得る。三剤併用療法は、单一投与経路、2つの異なる投与経路、または3つの異なる投与経路により個体に投与され得る。

【 0 0 7 3 】

一実施形態では、投与計画は、300 mg の抗インテグリンの 0、2、6 週及びその後 8 週毎の静脈内注入、160 mg の TNF アンタゴニスト、例えばアダリムマブの 0 週の皮下注射による投与、80 mg の TNF アンタゴニスト、例えばアダリムマブの 2 週の投与及び 40 mg の TNF アンタゴニスト、例えばアダリムマブのその後 2 週毎の投与、ならびに 15 mg の免疫調節剤、例えばメトトレキサートの週 1 回の経口投与を含む。

10

【 0 0 7 4 】

一実施形態では、本方法は三剤併用療法の有効量を患者に投与することを含む。三剤併用療法、または三剤併用療法のいずれかの成分が、固体、例えば乾燥状の製剤中にある場合、投与過程は製剤を液状に変換するステップを含み得る。一態様では、乾燥製剤は、例えば静脈内、筋肉内または皮下注射による注射で使用するために、例えば上述のような液体により再構成され得る。別の態様では、固体または乾燥製剤は局所的に、例えばパッチ、クリーム、エアロゾルまたは坐剤により投与され得る。

【 0 0 7 5 】

一実施形態では、本発明は三剤併用療法を用いて高リスクの CD 患者を治療する方法を提供する。本方法は、高リスクの CD 患者に抗インテグリンを 300 mg の初回投与量で投与し、初回投与の 2 週後に抗インテグリンを 300 mg の後続投与量で投与し、初回投与の 6 週後に抗インテグリンを 300 mg の 2 回目の後続投与量で投与し、その後 8 週毎に 300 mg の後続投与量で投与し、TNF アンタゴニストを 160 mg の初回投与量で投与し、続いて TNF アンタゴニストを初回投与の 2 週後に 80 mg の後続投与量で投与し、その後 2 週毎に TNF アンタゴニスト 40 mg を後続投与し、メトトレキサートを 15 mg の投与量で 0 週に投与開始した後、週 1 回投与するステップを含む。

20

【 0 0 7 6 】

本発明は、例えば CD または UC などの炎症性腸疾患に関連する合併症のリスクが高い患者において、例えば CD または UC などの炎症性腸疾患を治療する際に使用する三剤併用療法を提供し、本使用法は、抗インテグリンの初回投与量による投与、初回投与の 2 週後及び初回投与の 6 週後ならびにその後 8 週毎の合計 102 週の投与、TNF アンタゴニストの初回投与量による投与、初回投与の 2 週後に初回投与の半量及びその後 2 週毎に初回投与の 4 分の 1 量による合計 26 週の投与、免疫調節剤の週 1 回投与による 34 週の投与を含む。一部の実施形態では、抗インテグリンはベドリズマブである。一部の実施形態では、TNF アンタゴニストはアダリムマブである。一部の実施形態では、免疫調節剤はメトトレキサートである。一部の実施形態では、三剤併用療法には、ベドリズマブ、アダリムマブ及びメトトレキサートの投与が含まれる。一部の実施形態では、三剤併用療法には、ベドリズマブ、TNF アンタゴニスト及びメトトレキサートが含まれる。一部の実施形態では、三剤併用療法には、ベドリズマブ、TNF アンタゴニスト及び免疫調節剤が含まれる。一部の実施形態では、三剤併用療法には、抗 4-7 抗体、TNF アンタゴニスト及びメトトレキサートが含まれる。

30

【 0 0 7 7 】

一実施形態では、投与計画は、300 mg のベドリズマブを 0、2、6 週及びその後 8 週毎に静脈内注入により投与し、0 週に 160 mg のアダリムマブを皮下注射により投与し、2 週目に 80 mg のアダリムマブを投与し、その後 2 週毎に 40 mg のアダリムマブを投与し、毎週 15 mg のメトトレキサートを経口投与することを含む。

40

【 0 0 7 8 】

一部の実施形態では、IBD、例えば CD は、26 週後に、例えば過去に 2 週の間隔をあけて 2 回来院した後の CDAI の増加 > 70 及び大腸内視鏡検査により認められる疾患活動及び正常値を超える CRP 値 (> 5 mg / L)、または糞便中のカルプロテクチン >

50

250 µg / g により定義されるような増悪を有する。IBD の増悪における実施形態では、300 mg のベドリズマブが 4 週毎に投与され得る。

【0079】

三剤併用療法は、例えば三剤併用療法を開始した約 1 ~ 3 週後または約 2 週後に開始する、コルチコステロイドを徐々に減量する投与計画などをさらに含み得る。一部の実施形態では、高リスクの IBD 患者は、プレドニゾンを例えば 10 ~ 20 mg / 日、20 ~ 40 mg / 日、25 ~ 35 mg / 日もしくは約 30 mg / 日、またはブデソニドを例えば 2 ~ 12 mg / 日、3 ~ 10 mg / 日もしくは約 9 mg / 日など、診断時またはベースライン時においてコルチコステロイドによる前治療を受けている可能性がある。プレドニゾンの場合、投与量を 5 mg / 日に達するまで 5 mg / 週の割合で減量し、その後投与を中止するまでプレドニゾンの投与量を 2.5 mg / 週の割合で減量し得る。ブデソニドの場合、投与量を 2 週毎に 3 mg の割合で投与を中止するまで減量する。

10

【0080】

一部の実施形態では、高リスク患者の三剤併用療法は、炎症性腸疾患の内視鏡的寛解をもたらす。本明細書で使用される「内視鏡的寛解」は、内視鏡的スコアが低い状態を指す。潰瘍性大腸炎の内視鏡スコアを評価する方法の一例は、軟性 S 状結腸鏡検査である。潰瘍性大腸炎における内視鏡スコアは、Mayo サブスコアであり得る。クローン病の内視鏡スコアを評価する方法の一例は、大腸内視鏡検査である。クローン病の内視鏡スコアは、クローン病簡易内視鏡スコア (SES-CD) であり得る。SES-CD は、例えば潰瘍の大きさ、形成された潰瘍表面の量、罹患した表面の量ならびに消化管の狭窄の有無及び程度などの測定を包含し得る。

20

【0081】

一実施形態では、高リスクのクローン病の三剤併用療法患者は、治療開始から 26 週、または 22 ~ 30 週もしくは 24 ~ 28 週の SES-CD スコアが 0 ~ 2 であることにより定義される内視鏡的寛解を達成する。他の実施形態では、本発明の三剤併用療法は、SES-CD 4 及び SES-CD のベースラインから少なくとも 2 ポイントの減少ならびに 26 週の個々の SES-CD サブスコア > 1 が存在しないこと、26 週の SES-CD のベースラインから 50 % の減少、26 週の深い寛解 (CDAI < 150 及び SES-CD 0 ~ 2 により定義される)、26 週の粘膜治癒 (SES-CD のベースラインから 50 % の減少により定義される) の測定時における臨床的寛解 (CDAI < 150 により定義される) 及び内視鏡的反応、10 週及び 26 週の臨床的寛解 (CDAI スコア < 150)、10 週及び 26 週の臨床的反応 (CDAI スコアにおいて 100 ポイントの減少により定義される)、26 週、52 週、78 週及び 102 週の臨床的寛解 (CDAI < 150 により定義される) ならびに C 反応性タンパク (CRP) < 5 mg / L (ベースライン時に CRP が高い対象において)、10、26 及び 102 週のベースライン時コルチコステロイドの使用中止及び臨床的寛解 (CDAI スコア < 150) からなる群から選択される反応または寛解の程度をもたらす。

30

【0082】

一部の実施形態では、高リスクのクローン病の三剤併用療法患者は、長期的利益が得られる。一実施形態では、本発明の三剤併用療法は、52、78 及び 102 週に臨床的寛解 (CDAI < 150 により定義される) の維持をもたらす。別の実施形態では、本発明の三剤併用療法は、102 週に SES-CD 0 ~ 2 により定義される内視鏡的寛解の維持をもたらす。別の実施形態では、本発明の三剤併用療法は、102 週に深い寛解 (CDAI < 150 及び SES-CD 0 ~ 2 により定義される) の維持をもたらす。他の実施形態では、本発明の三剤併用療法は、102 週の SES-CD 4 及び SES-CD のベースラインから少なくとも 2 ポイントの減少ならびに個々の SES-CD サブスコア > 1 が存在しないことにより定義された内視鏡的治癒の維持、102 週の SES-CD のベースラインから 50 % の減少により定義される内視鏡的反応の維持、102 週の臨床的寛解 (CDAI < 150 により定義される) 及び粘膜治癒の測定による内視鏡的反応 (SES-CD のベースラインから 50 % の減少により定義される) の維持、26 週に < 5 mg / L

40

50

により定義された C R P の正常化の達成（ベースライン時に高い値である対象について）、患者が報告したアウトカム 2 (P R O - 2) スコア 75 (C D A I スコアのサブセット、ならびに水様または泥状便（2を乗じる）及び腹痛の重症度（（0～3のスケール）に5を乗じる）に対する過去7日間の平均値の組み合わせから得た値）の達成、ならびに 26 及び 102 週の S E S - C D 4、及び S E S - C D のベースラインから少なくとも 2 ポイントの減少、及び個々の S E S - C D サブスコア > 1 が存在しないことからなる群から選択される長期的利益の程度をもたらす。

【 0 0 8 3 】

高リスクのクローン病患者

一実施形態では、本明細書に開示される三剤併用療法は、診断後に合併症を発症するリスクが高いクローン病患者の部分集団を治療するために使用される。このような高リスクの患者は、例えば P R O S P E C T 予測法などの当技術分野で公知の予測法を用いて判定され得る。 Siegel et al. (2016) Aliment Pharmacol Ther 43 : 262 - 271 に記載の P R O S P E C T 予測試験は、患者の臨床的、血清学的及び遺伝的変数に基づいており、 C D 患者が診断から 2 年までに疾患合併症を有する可能性を評価するために使用される。高リスクの C D 患者は、例えば、 P R O S P E C T 予測法により評価されるように、 2 年までに少なくとも 20 % のそのような合併症の可能性がある患者である。

【 0 0 8 4 】

高リスクの潰瘍性大腸炎疾患患者

一実施形態では、本明細書に開示される三剤併用療法は、診断後に合併症を発症するリスクが高い U C 疾患患者の部分集団を治療するために使用される。このような高リスクの U C 患者は、結腸切除のリスクが高いことが理解されている。高リスクの U C 患者は、ステロイド療法による寛解を維持できることによっても判定され得る。

【 0 0 8 5 】

本発明は、次の実施例を参照することにより十分に理解される。しかし、それらは本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。すべての文献及び特許の引用は、参照により本明細書に組み込まれる。

【 実施例 】

【 0 0 8 6 】

実施例 1

侵攻性疾患による合併症のリスクが高い C D と新たに診断された患者における第 4 相オーブンラベル多施設試験は、3 剤併用療法 (300 mg のベドリズマブ I V 、 160 / 80 / 40 mg のアダリムマブ S C 及び 15 mg のメトトレキサート) の安全性、忍容性及び臨床活性を評価するために設計される。臨床的、血清学的及び遺伝的変数を組み込んだ予測ツールを使用して、どの対象が合併症を発症するリスクが高いかを層別化する。本試験は、内視鏡的寛解及び粘膜治癒の誘導を目的として 26 週の治療期間にわたって実行され、続いて寛解を 76 週維持するためのベドリズマブ I V 単独療法の有効性及び安全性について、合計 102 週の治療期間にわたって実行される。

【 0 0 8 7 】

患者は、過去 18 ヶ月以内に C D と診断され、生物製剤が未投与である場合に試験の対象となる。すべての適格基準を満たし、書面によるインフォームドコンセントを提供している患者を本試験に登録する。

【 0 0 8 8 】

患者は、 C D の P R O S P E C T 予測ツールによって推定された C D 合併症のリスクが低く、スクリーニング中に活動性感染症の任意のエビデンスを有し、日和見病原体に起因する任意の細菌性、ウイルス性及び他の感染による既往を有し、 T N F アンタゴニストの生物学的治療、またはベドリズマブ、ナタリズマブ、エファリズマブもしくはリツキシマブに対して過去に任意の曝露を受けており、過去に任意の C D 関連手術を受けているかまたは手術が必要な C D 合併症を有し、結核、リンパ腫、リンパ増殖性疾患、うつ血性心不

10

20

30

40

50

全または不安定狭心症の既往を有する場合は試験から除外される。メトトレキサートもしくはアダリムマブの使用に矛盾するまたはメトトレキサートもしくはアダリムマブに対する不耐性を示す病歴を有する患者も同様に除外される。

【 0 0 8 9 】

本試験は、4週のスクリーニング期間、26週の併用療法期間、76週の追加のベドリズマブIV単独治療期間及び最終投与に続く26週の追跡期間からなる（最終の有効性評価は120週）。スクリーニングから120週の最終の有効性評価を行うまでの期間は約124週である。すべての対象は、最終投与から18週後及び26週後に電話連絡による安全性追跡調査に参加し、合計128週の追跡が行われる。早期に中止した対象も同様に、最終投与から18及び26週後に電話連絡による安全性追跡調査に参加する。主要評価項目は、患者における26週の内視鏡的観察（クローン病簡易内視鏡スコア（S E S - C D）0～2により定義される）の達成である。S E S - C Dでは、4つの内視鏡的変数（潰瘍の大きさ、潰瘍のある表面の割合、罹患した表面の割合、狭窄）を、スコアの高さが疾患重症度の大きさを示す0から3のスケールにおいて各変数をスコア化することにより、5つの結腸セグメント（回腸、右結腸、横行結腸、左結腸及び直腸）について評価する。各内視鏡的変数のスコアは、各セグメントで得た値の合計である。S E S - C Dの合計は、0～56の4つの内視鏡的変数スコアの合計である。

10

【 0 0 9 0 】

三剤併用療法の安全性及び忍容性を評価するため、バイタルサイン、身体的及び神経学的検査、有害事象（A E）評価ならびに臨床検査値（化学、血液学及び尿検査）を取得する。進行性多巣性白質脳症（P M L）患者を除外するため、スクリーニング時及び各来院時の投与前にP M L（R A M P）のリスク評価及び最小化のアンケートを実施することにより、P M Lを示唆する症状を評価する。

20

【 0 0 9 1 】

配列表

30

40

50

【表1】

配列番号1											
Met	Gly	Trp	Ser	Cys	Ile	Ile	Leu	Phe	Leu		
1				5					10		
Val	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly						
				15							
Val	His	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser		
			20					25			
Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys						
			30								
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys		
		35				40					10
Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe						
		45									
Thr	Ser	Tyr	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln		
		50			55						
Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu						
		60									
Glu	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Asp	Pro	Ser	Glu		
		65			70						
Ser	Asn	Thr	Asn	Tyr	Asn						
		75			80						
Gln	Lys	Phe	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr		
			85					90			20
Val	Asp	Ile	Ser	Ala	Ser						
			95								
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg		
			100					105			
Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val						
			110								
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly		
		115				120					
Trp	Asp	Tyr	Ala	Ile	Asp						
		125									
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val		
		130				135					30
Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys						
		140									
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser		
		145			150						
Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly						
		155			160						

【表2】

G l y	T h r	A l a	A l a	L e u	G l y	C y s	L e u	V a l	L y s	
				1 6 5						1 7 0
A s p	T y r	P h e	P r o	G l u	P r o					
				1 7 5						
V a l	T h r	V a l	S e r	T r p	A s n	S e r	G l y	A l a	L e u	
				1 8 0						1 8 5
T h r	S e r	G l y	V a l	H i s	T h r					
				1 9 0						
P h e	P r o	A l a	V a l	L e u	G l n	S e r	S e r	G l y	L e u	
				1 9 5						2 0 0
T y r	S e r	L e u	S e r	S e r	V a l					
				2 0 5						
V a l	T h r	V a l	P r o	S e r	S e r	S e r	L e u	G l y	T h r	
				2 1 0						2 1 5
G l n	T h r	T y r	I l e	C y s	A s n					
				2 2 0						
V a l	A s n	H i s	L y s	P r o	S e r	A s n	T h r	L y s	V a l	
				2 2 5						
A s p	L y s	L y s	V a l	G l u	P r o					
				2 3 5						2 4 0
L y s	S e r	C y s	A s p	L y s	T h r	H i s	T h r	C y s	P r o	
				2 4 5						2 5 0
P r o	C y s	P r o	A l a	P r o	G l u					
				2 5 5						
L e u	A l a	G l y	A l a	P r o	S e r	V a l	P h e	L e u	P h e	
				2 6 0						2 6 5
P r o	P r o	L y s	P r o	L y s	A s p					
				2 7 0						
T h r	L e u	M e t	I l e	S e r	A r g	T h r	P r o	G l u	V a l	
				2 7 5						2 8 0
T h r	C y s	V a l	V a l	V a l	A s p					
				2 8 5						
V a l	S e r	H i s	G l u	A s p	P r o	G l u	V a l	L y s	P h e	
				2 9 0						2 9 5
A s n	T r p	T y r	V a l	A s p	G l y					
				3 0 0						
V a l	G l u	V a l	H i s	A s n	A l a	L y s	T h r	L y s	P r o	
				3 0 5						3 1 0
A r g	G l u	G l u	G l n	T y r	A s n					
				3 1 5						3 2 0
S e r	T h r	T y r	A r g	V a l	V a l	S e r	V a l	L e u	T h r	
				3 2 5						3 3 0

【表3】

【表4】

【表5】

190										
L y s	A s p	S e r	Th r	T y r	S e r	L e u	S e r	S e r	T h r	
		1 9 5						2 0 0		
L e u	T h r	L e u	S e r	L y s	A l a					
		2 0 5								
A s p	T y r	G l u	L y s	H i s	L y s	V a l	T y r	A l a	C y s	
		2 1 0				2 1 5				
G l u	V a l	T h r	H i s	G l n	G l y					
		2 2 0								
L e u	S e r	S e r	P r o	V a l	T h r	L y s	S e r	P h e	A s n	
2 2 5					2 3 0					
A r g	G l y	G l u	C y s							

【表 6】

Arg	Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	
		115					120			
Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu					
		125								
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	
	130				135					
Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe					
	140									
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	10
145					150					
Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln					
155					160					
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	
				165					170	
Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser					
			175							
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	
			180					185		
Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu					
			190							
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	20
		195					200			
His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser					
		205								
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	
	210				215					
Cys										
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	30
1					5				10	
Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys					
			15							
Gly										
配列番号6										
Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Trp	Asp	Tyr	Ala	Ile	
1				5					10	
Asp	Tyr									
配列番号7										
Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Ala	Lys	Ser	Tyr	40

【表 7】

1		5		10
G l y	A s n	T h r	T y r	L e u S e r
				1 5
配列番号 8				
G l y	I l e	S e r	A s n	A r g P h e S e r
1				5
配列番号 9				
L e u	G l n	G l y	T h r	H i s G l n P r o T y r T h r
1				5
配列番号 10				
A s p	I l e	V a l	M e t	T h r G l n S e r P r o L e u S e r
1				5
L e u	P r o	V a l	T h r	P r o G l y
				1 5
G l u	P r o	A l a	S e r	I l e S e r C y s A r g S e r S e r
				2 0
G l n	S e r	L e u	L e u	H i s S e r
				3 0
A s n	G l y	T y r	A s n	T y r L e u A s p T r p T y r L e u
			3 5	
G l n	L y s	P r o	G l y	G l n S e r
				4 5
P r o	G l n	L e u	L e u	I l e T y r L e u G l y S e r A s n
			5 0	
A r g	A l a	S e r	G l y	V a l P r o
				6 0
A s p	A r g	P h e	S e r	G l y S e r G l y T h r
				6 5
A s p	P h e	T h r	L e u	L y s I l e
				7 5
S e r	A r g	V a l	G l u	A l a G l u A s p V a l G l y V a l
				8 5
T y r	T y r	C y s	M e t	G l n A l a
				9 5
L e u	G l n	T h r	P r o	G l n T h r P h e G l y G l n G l y
				1 0 0
L y s	V a l	G l u	I l e	L y s
				1 1 0
配列番号 11				
G l n	V a l	G l n	L e u	V a l G l n S e r G l y A l a G l u
1				5
V a l	L y s	L y s	P r o	G l y A l a

10

20

30

40

50

【表8】

本発明は次の実施態様を含む。

[1]

クローン病（CD）患者を治療する方法であって、前記方法が高リスクのCD患者として判定されたヒト患者に、ヒト化抗4-7抗体、アダリムマブ又は免疫調節剤を含む三剤併用療法を実施するスケジュールを含む。

二二で前記三剤併用療法は、以下の投与計画として

a. ヒト化抗47抗体300mgを初回投与量として静脈内注入し、続いて前記初回投与の約2週後にヒト化抗47抗体300mgを2回目の後続投与量として静脈内注入し、続いて、前記初回投与の約6週後に前記ヒト化抗47抗体300mgを3回目の後続投与量として静脈内注入し、

b. アダリムマブ 160 mg を初回投与量として皮下注射し、続いてアダリムマブ 80 mg を 2 回目の後続投与量として皮下注射し、続いて前記初回投与の約 4 週後にアダリムマブ 40 mg を 3 回目の後続投与量として投与し、

c. 免疫調節剤 1.5 mg を初回投与量として経口投与し、

ここで前記投与計画は内視鏡的寛解をもたらし、

さらにここで前記抗 4 7 抗体は非ヒト由来の抗原結合領域及びヒト由来の抗体の少なくとも一部を含み、ここで前記ヒト化抗体が前記 4 7 複合体に対する結合特異性を有し、ここで前記抗原結合領域は C D R として、

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、前記投与計画に従って前記患者に実施される前記方法。

[2]

前記ヒト化抗 4 7 抗体が約 30 分間かけて前記患者に投与される、上記 [1] に記載の方法。

10

[3]

前記ヒト化抗 4 7 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、上記 [1] または [2] に記載の方法。

[4]

前記ヒト化抗 4 7 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、上記 [1] から [3] のいずれかに記載の方法。

[5]

前記ヒト化抗 4 7 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、上記 [1] から [4] のいずれかに記載の方法。

20

[6]

前記抗 4 7 抗体がベドリズマブである、上記 [1] から [5] のいずれかに記載の方法。

[7]

前記免疫調節剤がメトトレキサートである、上記 [1] から [6] のいずれかに記載の方法。

[8]

前記高リスクの C D 患者がさらにコルチコステロイドの 1 回投与量を投与される、上記 [1] から [7] のいずれかに記載の方法。

30

[9]

前記コルチコステロイドがプレドニゾンまたはブデソニドである、上記 [8] に記載の方法。

[10]

前記コルチコステロイドの 1 回投与量を、投与を中止するまで徐々に減量することをさらに含む、上記 [8] または [9] に記載の方法。

[11]

前記 3 回目の後続投与の約 4 週後に、前記ヒト化抗 4 7 抗体 300 mg を後続投与量として静脈内注入により投与することをさらに含む、上記 [1] から [10] のいずれかに記載の方法。

40

[12]

前記 3 回目の後続投与の約 8 週後に、前記ヒト化抗 4 7 抗体 300 mg を後続投与量として静脈内注入により投与することをさらに含む、上記 [1] から [10] のいずれかに記載の方法。

[13]

その後約 8 週毎に、前記ヒト化抗 4 7 抗体 300 mg を後続投与量として静脈内注入により投与することをさらに含む、上記 [11] または [12] に記載の方法。

[14]

26 週の治療後約 4 週毎に、前記ヒト化抗 4 7 抗体 300 mg を後続投与量として静脈内注入により投与することをさらに含む、上記 [1] から [13] のいずれかに記載の方法。

50

[1 5]

前記 3 回目の後続投与後の約 2 週または 4 週毎に、前記ヒト化抗 4 7 抗体 1 0 8 m g を後続投与量として皮下注射により投与することをさらに含む、上記 [1] から [1 0] のいずれかに記載の方法。

[1 6]

炎症性腸疾患患者を治療する方法であって、前記患者にベドリズマブ、アダリムマブ及びメトトレキサートを三剤併用療法により投与することを含み、前記三剤併用療法が 0、2 及び 6 週にベドリズマブを 3 0 0 m g の 1 回投与量で投与し、その後 8 週毎に投与し、

0 週にアダリムマブを 1 6 0 m g の投与量で皮下投与し、2 週にアダリムマブを 8 0 m g の投与量で投与し、4 週及びその後 2 週毎にアダリムマブを 4 0 m g の投与量で投与し、メトトレキサートを投与することを含む前記方法。

[1 7]

アダリムマブが 2 6 週に投与を中止される、上記 [1 6] に記載の方法。

[1 8]

炎症性腸疾患患者を治療する方法であって、前記患者にベドリズマブ、インフリキシマブ及びメトトレキサートを三重併用療法により投与することを含み、前記三剤併用療法が 0、2 及び 6 週にベドリズマブを 3 0 0 m g の 1 回投与量で投与し、その後 8 週毎に投与し、

0、2 及び 6 週にインフリキシマブを 5 m g / k g の 1 回投与量で、その後 8 週毎に静脈内投与し、

メトトレキサートを投与することを含む前記方法。

[1 9]

前記メトトレキサートが経口投与される、上記 [1 6] から [1 8] のいずれかに記載の方法。

[2 0]

前記メトトレキサートが 1 5 m g の 1 回投与量で投与される、上記 [1 9] に記載の方法。

[2 1]

前記メトトレキサートが 3 4 週に投与を中止される、上記 [1 6] から [2 0] のいずれかに記載の方法。

[2 2]

前記炎症性腸疾患がクローニン病である、上記 [1 6] から [2 1] のいずれかに記載の方法。

[2 3]

前記クローニン病が中等度から重度の活動性クローニン病である、上記 [2 2] に記載の方法。

[2 4]

前記患者が高リスクのクローニン病患者である、上記 [2 2] または [2 3] に記載の方法。

[2 5]

前記患者が前記三剤併用療法の実施前に高リスクのクローニン病患者として選択される、上記 [2 4] に記載の方法。

[2 6]

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、上記 [1 6] から [2 1] のいずれかに記載の方法。

[2 7]

前記潰瘍性大腸炎が中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎である、上記 [2 6] に記載の方法。

[2 8]

10

20

30

40

50

炎症性腸疾患患者を治療する方法であって、前記患者にベドリズマブ、ゴリムマブ及びメトトレキサートを三剤併用療法により投与することを含み、前記三剤併用療法が0、2及び6週にベドリズマブを300mgの1回投与量で投与し、その後8週毎に投与し、

0週に200mg、2週に100mg、その後4週毎に100mgの1回投与量でゴリムマブを皮下投与し、

メトトレキサートを投与することを含む前記方法。

[29]

前記メトトレキサートが経口投与される、上記[28]に記載の方法。

[30]

前記メトトレキサートが15mgの1回投与量で投与される、上記[28]に記載の方法。

10

[31]

前記メトトレキサートが34週に投与を中止される、上記[28]から[30]のいずれかに記載の方法。

[32]

前記炎症性腸疾患がクローン病である、上記[28]から[31]のいずれかに記載の方法。

[33]

前記クローン病が中等度から重度の活動性クローン病である、上記[32]に記載の方法。

20

[34]

前記患者が高リスクのクローン病患者である、上記[32]または[33]に記載の方法。

[35]

前記患者が前記三剤併用療法の実施前に高リスクのクローン病患者として選択される、上記[34]に記載の方法。

[36]

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、上記[28]から[31]のいずれかに記載の方法。

30

[37]

前記潰瘍性大腸炎が、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎である、上記[36]に記載の方法。

[38]

炎症性腸疾患患者を治療する方法であって、前記患者にベドリズマブ、セルトリズマブペゴル及びメトトレキサートを三剤併用療法により投与することを含み、前記三剤併用療法が

0、2及び6週にベドリズマブを300mgの1回投与量で投与し、その後8週毎に投与し、

0週に400mg、2及び4週に400mg、及び選択的にその後4週毎に400mgの1回投与量で、セルトリズマブを皮下投与し、

40

メトトレキサートを投与することを含む前記方法。

[39]

前記メトトレキサートが経口投与される、上記[38]に記載の方法。

[40]

前記メトトレキサートが15mgの1回投与量で投与される、上記[38]に記載の方法。

[41]

前記メトトレキサートが34週で投与を中止される、上記[38]から[40]のいずれかに記載の方法。

50

[4 2]

前記炎症性腸疾患がクローン病である、上記[3 8]から[4 1]のいずれかに記載の方法。

[4 3]

前記クローン病が中等度から重度の活動性クローン病である、上記[4 2]に記載の方法。

[4 4]

前記患者が高リスクのクローン病患者である、上記[4 2]または[4 3]に記載の方法。

[4 5]

前記患者が前記三剤併用療法の実施前に高リスクのクローン病患者として選択される、上記[4 4]に記載の方法。

[4 6]

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、上記[3 8]から[4 1]のいずれかに記載の方法。

[4 7]

前記潰瘍性大腸炎が中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎である、上記[4 6]に記載の方法。

[4 8]

前記患者に投与されるコルチコステロイドの1回投与量が、投与を中止するまで徐々に減量される、上記[1 6]から[4 7]のいずれかに記載の方法。

[4 9]

炎症性腸疾患患者を治療する方法であって、前記患者にベドリズマブ、アダリムマブ及びメトトレキサートを三剤併用療法により投与することを含み、前記三剤併用療法が0、2、6、14、22及び30週にベドリズマブを300mgの1回投与量で投与し、その後4週毎に投与し、

0週にアダリムマブを1回160mgの投与量で皮下投与し、2週にアダリムマブを1回80mgの投与量で投与し、4週及びその後2週毎にアダリムマブを1回40mgの投与量で投与し、

メトトレキサートを投与することを含む前記方法。

[5 0]

アダリムマブが26週に投与を中止される、上記[4 9]に記載の方法。

[5 1]

炎症性腸疾患患者を治療する方法であって、前記患者にベドリズマブ、インフリキシマブ及びメトトレキサートを三重併用療法により投与することを含み、前記三剤併用療法が0、2、6、14、22及び30週にベドリズマブを300mgの1回投与量で投与し、その後4週毎に投与し、

0、2及び6週にインフリキシマブを5mg/kgの1回投与量で、その後8週毎に静脈内投与し、

メトトレキサートを投与することを含む前記方法。

[5 2]

前記メトトレキサートが経口投与される、上記[4 9]から[5 1]のいずれかに記載の方法。

[5 3]

前記メトトレキサートが15mgの1回投与量で投与される、上記[5 2]に記載の方法。

[5 4]

前記メトトレキサートが34週に投与を中止される、上記[4 9]から[5 3]のいずれかに記載の方法。

[5 5]

10

20

30

40

50

前記炎症性腸疾患がクローン病である、上記〔49〕から〔54〕のいずれかに記載の方法。

〔56〕

前記クローン病が中等度から重度の活動性クローン病である、上記〔55〕に記載の方法。

〔57〕

前記患者が高リスクのクローン病患者である、上記〔55〕または〔56〕に記載の方法。

〔58〕

前記患者が前記三剤併用療法の実施前に高リスクのクローン病患者として選択される、上記〔57〕に記載の方法。

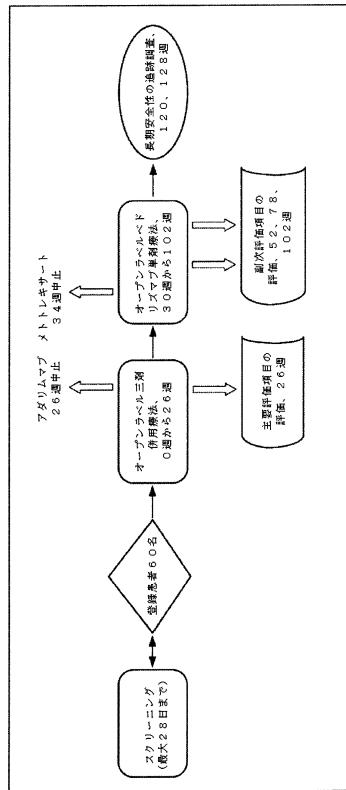
10

〔59〕

前記患者に投与されるコルチコステロイドの1回投与量が、投与を中止するまで徐々に減量される、上記〔49〕から〔58〕のいずれかに記載の方法。

【図面】

【図1】



20

【配列表】

0007162533000001.app

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P	29/00	(2006.01)	F I	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)		A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	43/00	(2006.01)		A 6 1 P	43/00

1 2 1

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100181168

弁理士 丸山 智裕

(72)発明者 リスース , トレバー ワレン

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 / オー
ー タケダ ファーマシューティカルズ ノース アメリカ , インコーポレイテッド (番地なし)

(72)発明者 コロンベル , ジーン - フレデリック

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10029 ニューヨーク , ボックス 1675 , ワン ギュスター
ブ エル . レビー プレース , シー / オー アイカーン スクール オブ メディシン アット マウン
ト シナイ (番地なし)

審査官 植原 克典

(56)参考文献 UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY JOURNAL , 2015年06月09日 , VOL:3, NR:5 , P
AGE(S):419 - 428 , <http://dx.doi.org/10.1177/2050640615590302>
ClinicalTrials.gov archive, NCT02764762 [online], 2016-05-05 , [https://clinicaltrials.gov/c
t2/history/NCT02764762?V_1=View#StudyPageTop](https://clinicaltrials.gov/c
t2/history/NCT02764762?V_1=View#StudyPageTop)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 39 / 395 - 39 / 44

A 6 1 P 1 / 0 4