

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-512796
(P2022-512796A)

(43)公表日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)		
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	1 1 7	4 B 0 6 3
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00		4 C 0 8 4
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02		4 C 0 8 5
A 6 1 P	5/50 (2006.01)	A 6 1 P	5/50		4 H 0 4 5
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全76頁) 最終頁に続く

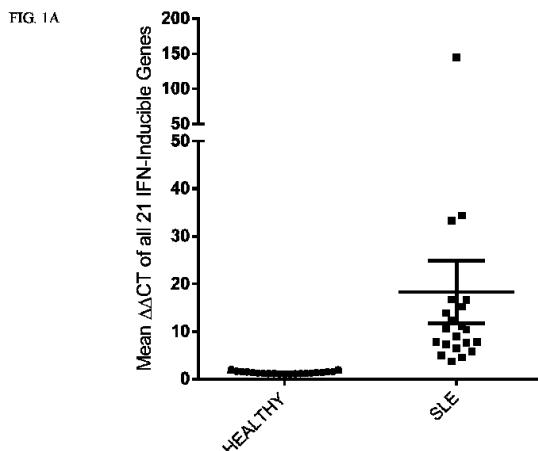
(21)出願番号	特願2021-522350(P2021-522350)	(71)出願人	509087759
(86)(22)出願日	令和1年10月25日(2019.10.25)		ヤンセン バイオテック, インコーポレーテッド
(85)翻訳文提出日	令和3年6月1日(2021.6.1)		アメリカ合衆国ペンシルベニア州 190
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/059178		44ホーシヤム・リツジビュードライブ
(87)国際公開番号	WO2020/084591		800 / 850
(87)国際公開日	令和2年4月30日(2020.4.30)	(74)代理人	100092783
(31)優先権主張番号	62/751,019		弁理士 小林 浩
(32)優先日	平成30年10月26日(2018.10.26)	(74)代理人	100095360
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 片山 英二
	米国(US)	(74)代理人	100093676
(81)指定国・地域	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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	弁理士 小林 純子
		(74)代理人	100120134
		(74)代理人	弁理士 大森 規雄
		(74)代理人	100149010

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 I型インターフェロンシグネチャー及び使用方法

(57)【要約】

I型インターフェロン(I FN - I)シグネチャーは、I FN - I媒介性疾患を有する対象(又は患者)がI FN - I阻害剤による処置に応答性であるかどうかを診断し、対象を処置するか又は処置を控える方法において有用である。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

I FN - I 阻害剤による処置に応答性である I 型インターフェロン (I FN - I) 媒介性疾患を有する対象を処置する方法であって、

- a) 前記対象からの生体試料を提供することと；
- b) 前記生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；
- c) 前記生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；
- d) 前記組み合わされた発現値が閾値以上である場合、前記対象を前記 I FN - I 阻害剤で処置することと、を含む、方法。

【請求項 2】

前記組み合わされた発現値が、遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 の正規化された閾値サイクル (C T) 値の合計 (S U M C T) であり、前記閾値が 5 7 . 4 7 4 の S U M C T である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 3】

前記組み合わされた発現値が、遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L のうちの 1 つ以上の、前記生体試料と健常対照から得られた生体試料との間の正規化された差次の発現の log 2 倍率変化の合計 (S U M log 2 (2 ^ - d d C T)) であり、前記閾値が 8 . 7 2 5 の S U M log 2 (2 ^ - d d C T) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記組み合わされた発現値が、式 I :

P O I S E スコア = 7 0 - | 4 3 . 7 2 5 1 6 6 4 - S U M log 2 (2 ^ - d d C T)|
| (式 I) の P O I S E スコアであり、前記閾値は、3 0 ~ 4 0 の前記 P O I S E スコアである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記閾値が、3 5 の P O I S E スコアである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記生体試料が、血液試料又は組織試料である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 I FN - I 媒介性疾患が、全身性紅斑性狼瘡 (S L E) 、 I 型糖尿病、乾癬、原発性シェーグレン病、全身性硬化症、関節リウマチ、移植拒絶反応、皮膚筋炎、多発性筋炎、エカルディ・グティエール症候群、乳児期発症の S t i n g 関連血管障害 (S A V I) 、又は脂肪異栄養症及び高温症候群を伴う慢性非定型好中球性皮膚症 (C A N D L E) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

S L E が、ループス腎炎、皮膚ループス又は中枢神経系 (C N S) 症状を伴うループスを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 I FN - I 阻害剤が、I FN - I と I FN A R との相互作用を遮断する分子、I FN - I に結合するアンタゴニスト抗体、I FN A R に結合するアンタゴニスト抗体、T y k 2 、 J a k 1 、 T L R 7 、 T L R 8 、 T L R 9 若しくは S T I N G の阻害剤、形質細胞様樹状細胞のモジュレーター若しくは枯渴剤；又は核酸を分解する剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

I FN - I に結合する前記アンタゴニスト抗体が、

a) 配列番号 1 1 の重鎖可変領域 1 (H C D R 1) 、配列番号 1 2 の H C D R 2 、配列番号 1 3 の H C D R 3 、配列番号 1 4 の軽鎖可変領域 1 (L C D R 1) 、アミノ酸配列 G A S を含む L C D R 2 、及び配列番号 1 6 の L C D R 3 ；

b) 配列番号 1 7 の重鎖可変領域 (V H) 及び配列番号 1 8 の軽鎖可変領域 (V L) 、若しくは

c) 配列番号 1 9 の重鎖 (H C) 及び配列番号 2 0 の軽鎖 (L C) 、又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

I FN - I に結合する前記アンタゴニスト抗体が、約 1 0 m g / k g の用量で投与される 10 、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

I FN - I に結合する前記アンタゴニスト抗体が、約 1 0 m g / k g の用量で、2 週間に 1 回投与される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

I 型インターフェロン (I FN - I) 媒介性疾患を有する対象が、I FN - I 阻害剤による処置に応答性であるかどうかを決定し、前記対象を処置するかどうかを決定する方法であって、

a) 前記対象からの生体試料を提供することと；

b) 前記生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと； 20

c) 前記生体試料中の前記遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

d) 前記 I FN - I 媒介性疾患を有する前記対象を、前記組み合わされた発現値が閾値以上である場合、前記 I FN - I 阻害剤による処置に応答性であると診断すること、又は、前記 I FN - I 媒介性疾患を有する前記対象を、前記組み合わされた発現値が閾値未満である場合、前記 I FN - I 阻害剤による処置に非応答性であると診断することと；

e) 前記 I FN - I 阻害剤による処置に対して応答性であると診断された前記対象に前記 I FN - I 阻害剤を投与すること、又は、前記 I FN - I 阻害剤による処置に対して非応答性であると診断された前記対象に前記 I FN - I 阻害剤を投与することを控えることと；を含む、方法。 30

【請求項 1 4】

前記組み合わされた発現値が、遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の正規化された閾値サイクル (C T) 値の合計 (S U M C T) であり、前記閾値が 5 7 . 4 7 4 の S U M C T である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記組み合わされた発現値が、遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L のうちの 1 つ以上の、前記生体試料と健常対照から得られた生体試料との間の正規化された差次の発現の log 2 倍率変化の合計 (S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T)) であり、前記閾値が 8 . 7 2 5 の S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T) である、請求項 1 3 に記載の方法。 40

【請求項 1 6】

前記組み合わされた発現値が、式 I :

P O I S E スコア = 7 0 - | 4 3 . 7 2 5 1 6 6 4 - S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T) |

| (式 I) の P O I S E スコアであり、前記閾値は、3 0 ~ 4 0 の前記 P O I S E スコアである、請求項 1 3 に記載の方法。 50

【請求項 17】

前記閾値が、35のPOISEスコアである、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

前記生体試料が、血液試料又は組織試料である、請求項13に記載の方法。

【請求項 19】

前記IFN-I媒介性疾患が、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、I型糖尿病、乾癬、原発性シェーグレン病、全身性硬化症、関節リウマチ、移植拒絶反応、皮膚筋炎、多発性筋炎、エカルディ・グティエール症候群、乳児期発症のString関連血管障害(SAVI)、又は脂肪異栄養症及び高温症候群を伴う慢性非定型好中球性皮膚症(CANDLE)である、請求項13に記載の方法。

10

【請求項 20】

SLEが、ループス腎炎、皮膚ループス又は中枢神経系(CNS)症状を伴うループスを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

前記IFN-I阻害剤が、IFN-IとIFNARとの相互作用を遮断する分子、IFN-Iに結合するアンタゴニスト抗体、IFNARに結合するアンタゴニスト抗体、Tyk2、Jak1、TLR7、TLR8、TLR9若しくはSTINGの阻害剤、形質細胞様樹状細胞のモジュレーター若しくは枯渴剤；又は核酸を分解する剤である、請求項13に記載の方法。

20

【請求項 22】

IFN-Iに結合する前記アンタゴニスト抗体が、

a)配列番号11の重鎖可変領域1(HCDR1)、配列番号12のHCDR2、配列番号13のHCDR3、配列番号14の軽鎖可変領域1(LCDR1)、アミノ酸配列GASを含むLCDR2、及び配列番号16のLCDR3；

b)配列番号17の重鎖可変領域(VH)及び配列番号18の軽鎖可変領域(VL)、若しくは

c)配列番号19の重鎖(HC)及び配列番号20の軽鎖(LC)、又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

IFN-Iに結合する前記アンタゴニスト抗体が、約10mg/kgの用量で投与される、請求項22に記載の方法。

30

【請求項 24】

IFN-Iに結合する前記アンタゴニスト抗体が、約10mg/kgの用量で、2週間に1回投与される、請求項23に記載の方法。

【請求項 25】

対象がIFN-I媒介性疾患を有することを予測及び／又は診断するためのin vitro方法であって、

a)前記対象からの生体試料を提供すること；

b)前記生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすること；

c)前記生体試料中の前記遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの組み合わされた発現値を決定すること；

d)前記組み合わされた発現値が閾値以上である場合に、前記対象が前記IFN-I媒介性疾患を有することを予測及び／又は診断すること；を含む、方法。

40

【請求項 26】

前記組み合わされた発現値が、遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの正規化された閾値サイクル(CT)値の合計(SUM CT)であり、前記閾値が57

50

. 474 の S U M C T である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記組み合わされた発現値が、遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L のうちの 1 つ以上の、前記生体試料と健常対照から得られた生体試料との間の正規化された差次的発現の \log_2 倍率変化の合計 (S U M $\log_2(2^{\Delta - ddCT})$) であり、前記閾値が 8.725 の S U M $\log_2(2^{\Delta - ddCT})$ である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記組み合わされた発現値が、式 I :

10

P O I S E スコア = 70 - | 43.7251664 - S U M $\log_2(2^{\Delta - ddCT})$ | (式 I) の P O I S E スコアであり、前記参照値は、30 ~ 40 の前記 P O I S E スコアである、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 29】

前記参照値が、35 の P O I S E スコアである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記生体試料が、血液試料又は組織試料である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 31】

遺伝子発現が、定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (q P C R) 若しくはマイクロアレイ、又はその両方を用いてアッセイされる、請求項 30 記載の方法。

20

【請求項 32】

遺伝子発現が、m R N A レベルで測定される、請求項 31 記載の方法。

【請求項 33】

前記 I F N - I 媒介性疾患が、全身性紅斑性狼瘡 (S L E) 、 I 型糖尿病、乾癬、原発性シェーグレン病、全身性硬化症、関節リウマチ、移植拒絶反応、皮膚筋炎、多発性筋炎、エカルディ・グティエール症候群、乳児期発症の S t i n g 関連血管障害 (S A V I) 、又は脂肪異栄養症及び高温症候群を伴う慢性非定型好中球性皮膚症 (C A N D L E) である、請求項 25 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

(配列表)

本出願は、A S C I I フォーマットで電子的に提出済みであり、その全体が参考により本明細書に組み込まれている配列表を含む。2019年10月17日に作成された A S C I I コピーの名称は J B I 6 0 2 1 U S N P 1 _ S T 2 5 . t x t であり、サイズは 63 キロバイトである。

【0002】

(発明の分野)

本開示は、I型インターフェロンシグネチャー及びそれらを使用する方法に関する。

【背景技術】

40

【0003】

I型インターフェロン (I F N - I) は、疾患状況に応じて保護的又は有害な効果を示し得る。例えば、組換え I F N - I は、様々な癌の処置として利用されている (M e d r a n o ら、 O n c o t a r g e t 8 : 7 1 2 4 9 - 8 4 , 2 0 1 7) 、慢性肝炎 (W oo ら、 A n n a l s o f T r a n s l a t i o n a l M e d i c i n e 5 : 1 5 9 , 2 0 1 7) 、及び多発性硬化症 (Z e t t l ら、 E x p e r t R e v i e w o f C l i n i c a l I m m u n o l o g y 、 1 4 : 1 3 7 ~ 5 3 , 2 0 1 8) が挙げられるが、多くの自己免疫疾患は、この経路の遮断から効果を得ることができる (M u s k a r d i n a n d N i e w o l d , N a t u r e R e v i e w s R h e u m a t o l o g y 1 4 : 2 1 4 - 2 8 , 2 0 1 8) 。 I F N - I 誘導性転写物 (例えば、 I F N

50

- I シグネチャー) の評価は、 I FN - I が役割を果たす早期発症疾患における確立された疾患又は予防的介入における処置の疾患状態及び / 又は有効性の評価を容易にすることができる。したがって、 I FN - I シグネチャーを検出するための高感度の手段を開発する必要がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示は、 I FN - I 阻害剤による処置に応答性である I 型インターフェロン (I FN - I) 媒介性疾患を有する対象を診断及び処置する方法であって：

対象からの生体試料を提供することと；

10

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象を I FN - I 阻害剤による処置に応答性である I FN - I 媒介性疾患を有すると診断することと；

I FN - I 阻害剤による処置に応答性であると診断された対象に I FN - I 阻害剤を投与することと；を含む、方法を提供する。

20

【0005】

本開示はまた、 I 型インターフェロン (I FN - I) 媒介性疾患を有することが疑われるか、又は有する対象を I FN - I 阻害剤で処置する方法であって、

対象が上昇した I FN - I シグネチャーを有することを、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

30

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象が上昇した I FN - I シグネチャーを有すると判定することによって判定することと；

I FN - I 媒介性疾患を処置するために、上昇した I FN - I シグネチャーを有すると判定された対象に I FN - I 阻害剤を投与することを含む、方法。

【0006】

本開示はまた、対象における上昇した I 型インターフェロン (I FN - I) シグネチャーを検出する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

40

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象が上昇した I FN - I シグネチャーを有すると判定することを含む方法を提供する。

【0007】

本開示はまた、対象におけるベースライン I 型インターフェロン (I FN - I) シグネチャーを検出する方法であって、

50

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値未満である場合、対象におけるベースライン I F N - I シグネチャーを検出することを含む、方法。

【 0 0 0 8 】

10

本開示はまた、I型インターフェロン（I F N - I）媒介性疾患を有する対象を診断及び処置する方法であって、

I型インターフェロン（I F N - I）媒介性疾患を有することが疑われるか、又は有する対象から生体試料を得、

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

20

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象を I F N - I 媒介性疾患と診断すること；及び

治療有効量の I F N - I 阻害剤を対象に投与することによって、I F N - I 媒介性疾患を有すると疑われる又は I F N - I 媒介性疾患を有する対象を処置することを含む、方法を提供する。

【 0 0 0 9 】

30

本開示はまた、対象が I F N - I 媒介性疾患を有することを予測及び／又は診断するための in vitro での方法であって：

対象から生体試料を得ること；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合に、対象が I F N - I 媒介性疾患を有することを予測及び／又は診断することを含む、方法を提供する。

【 0 0 1 0 】

40

本開示はまた、I F N - I 阻害剤による処置に対して応答性である I型インターフェロン（I F N - I）媒介性疾患を有する対象を診断及び処置する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

以下を判定すること、

遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の正規化された閾値サイクル（C T）値の合計（S U M C T）；

生体試料と、1以上の健常対照から得られた生体試料との間の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、

50

P L S C R 1 及び S A M D 9 L (S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T)) の正規化された差次の発現の l o g 2 倍率変化の合計；又は

式 I に従って計算された P O I S E スコア：

P O I S E スコア = 7 0 - | 4 3 . 7 2 5 1 6 6 4 - S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T) | (式 I) ; 又はそれらの任意の組み合わせ；

S U M C T が閾値 S U M C T 値 5 7 . 4 7 4 以上である場合、 S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T) 値が閾値 S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T) 値 8 . 7 2 5 以上である場合、又は P O I S E スコアが閾値 P O I S E スコア 3 5 以上である又はそれらの任意の組み合わせである場合に、対象が I F N - I 阻害剤による治療に反応性である I F N - I 媒介性疾患を有すると診断すること；

I F N - I 阻害剤による処置に応答性であると診断された対象に I F N - I 阻害剤を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 1 1 】

本開示はまた、I型インターフェロン(I F N - I)媒介性疾患を有する対象が、I F N - I 阻害剤による処置に応答性であるかどうかを決定し、対象を処置するかどうかを決定する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

I F N - I 媒介性疾患を有する対象を、組み合わされた発現値が閾値以上である場合、I F N - I 阻害剤による処置に応答性であると診断すること、又は、I F N - I 媒介性疾患を有する対象を、組み合わされた発現値が閾値未満である場合、I F N - I 阻害剤による処置に非応答性であると診断することと；

I F N - I 阻害剤による処置に対して応答性であると診断された対象に I F N - I 阻害剤を投与すること、又は、I F N - I 阻害剤による処置に対して非応答性であると診断された対象に I F N - I 阻害剤を投与することを控えることと；を含む、方法を提供する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 2 】

【 図 1 A 】健常及び S L E コホートからの血液中の 2 1 個の I F N - 誘導性遺伝子の平均倍率変化 (C T) と平均の標準誤差 (S E M) との比較を示す。

【 図 1 B 】 I型インターフェロン(I F N - I)シグネチャー発現を評価するために使用される 1 0 遺伝子セット (P O I S E) を同定するプロセスを示す。

【 図 2 】 P O I S E スコアを偽陽性及び真陽性の I F N - I シグネチャー試料と相關させるシミュレーション曲線を示す。 3 5 の P O I S E スコア (矢印) は、 9 0 % の真陽性と相關した。

【 図 3 】対象特有の P O I S E スコアと対象特有の S U M C T との間の相関を示す。

【 図 4 】 q P C R 試料で算出された、 S L E 及び健常な対象 (H C) における P O I S E スコアの分布を示す。 3 5 の P O I S E スコアにより、 S L E 対象の 2 つの集団が正しく識別された；健常対照の大部分と比較して上昇した I F N - I を有するもの及び上昇した I F N - I シグネチャーを有するもの。

【 図 5 】 P O I S E スコアと血清 I F N - タンパク質濃度 (l o g (p g / m L)) との相関を示しており、これは、 P O I S E スコア (x 軸) が、 I F N - タンパク質濃度 (y 軸) がループス患者又は健常対照の対象の血清においてアッセイ検出可能なレベルに達する前に、上昇した I F N - I シグネチャーを検出することを示している。

【 図 6 】 J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 第 1 相試験のスクリーニング時の P O I S E スコアの分布を示す。部位の地理的記録に基づく、 S L E 及び健常対象において 3 5 を超える P O

10

20

30

40

50

I S E スコアを I F N - I 陽性であり、試験のパート B の登録に必要とみなした。

【図 7】応答状態によるベースラインにおける P O I S E スコアの評価を示す（非レスポンダー：n = 10；レスポンダー：n = 5；プラセボ、n = 8）。応答状態は、100日目の S R I - 4 に基づいた。

【図 8】プラセボ（各群の左列）及び J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9（各群の右列）で処置された対象の4つの二次記述的エンドポイントの100日目の臨床応答を示す。P G A、医師による疾患活性の全体的評価；S L E D A I - 2 K、全身性紅斑性狼瘡疾患活動性指標 2 0 0 0；S R I、全身性紅斑性狼瘡レスポンダー指数；S R I - 4、S R I の4点以上の改善；S R I - 5 0、S L E D A I の改善に対する 5 0 % 応答速度。

【図 9】投与期間後の J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 レスポンダー及び非レスポンダーにおける P O I S E スコアの R N A - S e q 評価を示す。G S V A 分析を使用した長期的 I F N - I 中央値スコア遺伝子評価。エラーバーは M A D を表す。100日目の S R I - 4 に基づく応答状態。

10

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 3】

本明細書に引用される特許及び特許出願を含む（ただしそれらに限定されない）全ての刊行物は、参照によりそれらの全体が記載されているのと同様に、本明細書に援用される。

【0 0 1 4】

本明細書で使用される用語は、実施形態を記載する目的でのみ使用され、限定を意図するものではないと理解すべきである。特に断らない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。

20

【0 0 1 5】

本明細書に記載されているものと同様又は同等の任意の方法及び材料を、本開示の試験を実施するために使用することができるが、例示となる材料及び方法を本明細書に記載する。本開示を説明及び特許請求する上で以下の用語が使用される。

【0 0 1 6】

本明細書及び特許請求の範囲において使用するところの単数形「a」、「and」、及び「the」は、文脈よりそうでない旨が明確に示されない限り、複数の対象物を含む。

30

【0 0 1 7】

文脈上明白に他の意味に解すべき場合を除き、明細書及び特許請求の範囲を通して、単語「含む（comprise）」、「含む（comprising）」などは、排他的又は排外的な意味とは対照的に、包括的な意味で、すなわち、「～を含むがこれらに限定されない」という意味で解釈されるべきである。

【0 0 1 8】

「診断すること」又は「診断」は、対象が所与の疾患若しくは症状に罹患しているか、又は将来所与の疾患若しくは症状を発症し得るかを決定する方法を指す。診断は、典型的には、診断される疾患の一般的なガイドラインに基づいて医師によって行われる。

【0 0 1 9】

「処置する」又は「処置」は、治療的処置及び予防的又は防止的処置の両方を指すものであり、その目的は、望ましくない生理学的变化又は障害、例えば慢性炎症疾患又は自己免疫疾患による合併症を予防又は遅延化（緩和）することにある。有益な又は所望の臨床結果としては、検出可能であろうと又は検出不可能であろうと、症状の緩和、疾患の程度の軽減、安定した（すなわち、悪化しない）疾患状態、疾患の進行の遅延又は鈍化、疾患状態の改善又は緩和、及び寛解（部分的であろうと又は全体的であろうと）が挙げられる。処置を要する者には、既に状態若しくは疾患を有している者、及び、状態若しくは疾患有しやすい者、又は状態若しくは疾患を予防しようとする者が含まれる。

40

【0 0 2 0】

「対象」は、任意のヒト又は非ヒト動物を含む。「非ヒト動物」としては、あらゆる脊椎動物、例えば哺乳類及び非哺乳類、例えば非ヒト靈長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウ

50

シ、ニワトリ、両生類、爬虫類等が挙げられる。用語「対象」及び「患者」は、本明細書で互換的に使用することができる。

【0021】

「I型インターフェロン」又は「IFN-I」は、IFNAR1及びIFNAR2を含む共通ヘテロ二量体インターフェロン受容体IFNARに結合する、ヒトインターフェロン-(IFN)の全ての天然のサブタイプ及びインターフェロン(IFN)、インターフェロン(IFN)、インターフェロン(IFN)及びインターフェロン-(IFN)の1つのサブタイプを指す。種々のIFN-Iタンパク質、IFNAR1及びIFNAR2のアミノ酸配列は、例エバUNIPROT又はGenbankから回収可能である。IFN-Iの例示的なアミノ酸配列は、配列番号15のヒトIFNのものである。10

【0022】

配列番号15

```
C D L P Q N H G L L S R N T L V L L H Q M R R I S P F L C L K D R R D F R F P Q  
E M V K G S Q L Q K A H V M S V L H E M L Q Q I F S L F H T E R S S A A W N M T  
L L D Q L H T G L H Q Q L Q H L E T C L L Q V V G E G E S A G A I S S P A L T L  
R R Y F Q G I R V Y L K E K K Y S D C A W E V V R M E I M K S L F L S T N M Q E  
R L R S K D R D L G S S
```

【0023】

「I型インターフェロン(IFN-I、媒介性疾患」は、IFN-I誘導性遺伝子転写物の過剰発現及び/又は血液若しくは組織中の上昇したIFN-Iによって少なくとも部分的に特徴付けられる疾患を指す。20

【0024】

「応答性である」、「応答性」又は「応答しやすい」は、検出可能か又は検出不可能であるかにかかわらず、任意の種類の改善又は陽性応答、例えば1つ以上の症状の緩和又は改善、疾患の程度の減少、安定化された(すなわち悪化していない)疾患状態、疾患の蔓延の防止、疾患の進行の遅延又は遅延化、疾患状態の改善又は緩和、及び寛解(部分的であっても全体的であっても)を指す。

【0025】

「IFN-I阻害剤」、「阻害剤」、又は「アンタゴニスト」は、血液若しくは組織中のIFN-Iの生物活性を阻害するか、又はIFN-Iシグナルチャーチャーを低減する能力を有する分子である。阻害は、対照と比較して、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%、又は統計的に有意な阻害であり得る。受容体結合時に、IFN-Iは、JAK1及びTYK2の活性化を通じてシグナル伝達カスケードを開始し、STAT1-6を含むいくつかのSTATファミリーメンバーのリン酸化をもたらす。STAT1及びSTAT2活性化は、IFN制御因子9(IFRF9)との複合体の形成をもたらし、この複合体は、IFN刺激遺伝子因子3(ISGF3)複合体としても知られ、核内のIFN刺激応答要素(ISRE)に結合し、IRF7及びCXCL10(IP-10)を含む多くのインターフェロン刺激遺伝子(ISG)の転写をもたらす。IFN-Iはまた、v-crk肉腫ウイルスCT10癌遺伝子ホモログ(鳥類)様(CRK-L)、マイトイエン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PIM3K)を含む他の経路、並びに活性化B細胞の核因子 軽鎖エンハンサー(NF-κB)を介して細胞機能を調節する。IFN-I阻害剤、例えば、Jak1又はTyk2阻害剤は、上記のシグナル伝達カスケードの1つ以上を阻害し得る。IFN-I阻害剤はまた、自己免疫疾患の動物モデル、例えば、糸球体腎炎を含むヒトルーブスのいくつかの特徴を有する時間依存性及び雌性偏在性疾患を示すNZB/NZW F1マウスにおける疾患特性を低下させ得る。IFN-Iの阻害剤はまた、形質細胞様樹状細胞の生存又は機能のモジュレーター及びIFN-I産生を引き起こすことができる自然免疫センチナールのモジュレーター、例えばToll様受容体TLR3、TLR7、TLR8、TLR9又はcGAS-c
40
50

GAMP-STING 経路のモジュレーターを包含する。

【0026】

「IFN-I誘導因子」、「誘導因子」、又は「アゴニスト」は、血液若しくは組織内のIFN-I生物活性を増強するか、又はIFN-Iシグネチャーを上昇させる能力を有する分子である。増強は、対照と比較して、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%、又は統計的に有意な阻害であり得る。このようなアゴニストは、Jak1又はTyk2アゴニストであってもよい。

【0027】

「I型インターフェロンシグネチャー」又は「IFN-Iシグネチャー」は、IFN-Iにより調節される遺伝子のサブセットの上方調節を指す。種々のIFN-Iシグネチャーは公知であり、少数から数百の遺伝子までの範囲に及び、本明細書に記載される遺伝子セットを含む。これらのシグネチャーは、例えば、IFN-I媒介性疾患、例えば、全身性紅斑性狼瘡(SLE)の処置のためのIFN-I阻害剤の標的関与を評価するため及び、SLE患者の層別化のため、又は、IFN-Iが役割を果たし得る薬物、例えば、1型糖尿病、多発性硬化症、癌又は感染性疾患の疾患における疾患活動性又は進行を評価するための薬力学的マーカーとして使用され得る。10

【0028】

「ベースラインIFN-Iシグネチャー」は、1.5以下の集団全体にわたる平均倍率変化を有するインターフェロン誘導性遺伝子のシグネチャーを指す。20

【0029】

本明細書で使用するとき、「遺伝子発現シグネチャー」又は「シグネチャー」は、その発現が、細胞、組織、器官、生物、又は腫瘍の特定の状態を示す遺伝子群を指す。このシグネチャーを構成する遺伝子は、例えば、特定の細胞系統、分化段階、特定の生物学的応答中又は疾患若しくはその特定のサブタイプで発現し得る。「IFN-Iシグネチャー」は、「遺伝子発現シグネチャー」に包含される。

【0030】

「生体試料」は、対象から単離された類似の流体、細胞、又は組織並びに、対象の体内に存在する流体、細胞、又は組織の集合体を指す。代表的な試料は、血液、血清及び漿膜液、血漿、リンパ液、尿、唾液、囊胞液、涙液、糞便、喀痰などの体液、分泌組織及び器官の粘膜からの分泌液、膣分泌液、腹水、胸膜腔、心膜腔、腹膜腔、腹腔、及び他の体腔の流体、気管支洗浄液によって回収された流体、滑液、対象又は生物源、例えば、細胞及び器官の培養培地(細胞又は器官の培養上清を含む)、洗浄液などと接触した液体溶液、組織生検、穿刺吸引、外科的に切除された組織、器官の培養物又は細胞の培養物である。30

【0031】

「遺伝子発現」は、遺伝子内にコードされた情報の遺伝子産物(例えば、RNA、タンパク質)への翻訳を指す。発現した遺伝子には、次いでタンパク質に翻訳されるRNA(例えば、mRNA)に転写される遺伝子、並びにタンパク質に翻訳されない非コード機能性RNA(例えば、miRNA、tRNA、rRNA、リボザイム等)に転写される遺伝子が含まれる。40

【0032】

「組み合わされた発現値」は、遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1、及びSAMD9Lの組み合わせなどの、試験遺伝子の組み合わせの発現レベルの値又は数学的表現を指す。

【0033】

「遺伝子発現レベル」又は「発現レベル」は、試料又は参照標準において所与の遺伝子によりコードされる1つ以上の産物(例えば、RNA、タンパク質)のレベル(例えば、量)を指す。発現レベルは、相対的又は絶対的であり得る。

【0034】

50

本明細書において、「過剰発現」、「過剰発現された」、「上方調節」、「上方調節された」、「増加した」、「増加」、「増強」、「増強した」、及び「上昇した」は、全て、基準試料に対する試験試料中の1つ以上の遺伝子又は遺伝子の組み合わせ（例えば、遺伝子発現シグネチャー）の発現の、統計的に有意な量、又は事前に同定された閾値を上回る、発現の増加を一般的に意味するように使用される。遺伝子の発現レベルの1.5倍の増加は、「過剰発現」を示す。

【0035】

「閾値」は、ベースラインIFN-Iシグネチャーを有する対象に対してIFN-Iシグネチャーを有する対象を高精度で区別する、遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1、及びSAMD9Lの組み合わせ発現について得られる値を指す。閾値は、遺伝子発現を分析する方法に応じて、種々の方法によって表され得る。閾値は、例えば、実質的に健常な対象の集団（例えば、ベースラインIFN-Iシグネチャーを示す対象）から得ることができる。閾値は、本明細書に記載される方法を使用して、対象から得られた値との比較を可能にするために、コンピュータ又はPDAデバイス上の値として記憶されてもよい。閾値はまた、例えば、IFN-I媒介性疾患の発症前より早期の時点において、又はIFN-I阻害剤による処置の開始前に、同一の対象から得てもよい。当業者は、本明細書に記載される方法と共に使用するための適切な参考試料を決定することができる。

10

20

30

40

50

【0036】

「正規化」は、1つ以上の試験遺伝子の発現レベルが、1つ以上の对照遺伝子、例えば1つ以上のハウスキーピング遺伝子の発現レベルに対して発現される、離散発現レベルデータの操作を指す。例えば、1つ以上のハウスキーピング遺伝子の数値発現レベル値は、1つ以上の試験遺伝子の数値発現レベル値から差し引いてよく、それにより、複数の試料間の正規化されたマーカー値の比較又は基準との比較が可能になり得る。

【0037】

「ハウスキーピング遺伝子」は、構成的に発現され、基本的な維持及び必須細胞機能に必要である転写物及び/又はタンパク質をコードする遺伝子を指す。ハウスキーピング遺伝子は、一般的に、細胞又は組織依存的な方法で発現されず、多くの場合、所与の生物中の全ての細胞によって発現されている。ハウスキーピングタンパク質のいくつかの例としては、とりわけ、B2M、TFR C、YWHAZ、RPL O、18S、GUSB、UBC、TBP、GAPDH、PPIA、POLR2A、ACTB、PGK1、HPRT1、IPO8又はHMB Sが挙げられる。

【0038】

「治療有効量」は、必要な投与量及び期間で所望の治療結果を達成するための有効量を指す。治療有効量は、個体の病態、年齢、性別、及び体重などの要因、並びに個体において所望の応答を引き出す1つの治療薬又は治療薬の組み合わせの能力によって様々であってよい。有効な1つの治療薬、又は治療薬の組み合わせの例示的な指標としては、例えば、患者における健康の改善又は対象におけるIFN-Iシグネチャー低下が挙げられる。

【0039】

「約」は、当業者によって決定される特定の値について許容される誤差範囲内であることを意味し、これは、その値が測定又は決定される方法、すなわち測定システムの制限事項にある程度依存する。特定のアッセイ、結果、又は実施形態の文脈において実施例又は明細書のその他の箇所に別途明示的に記載のない限り、「約」は、当該技術分野の実施に従う1つの標準偏差又は5%までの範囲のいずれか大きい方の範囲内であることを意味する。

【0040】

「ポリヌクレオチド」は、糖-ホスフェート骨格、又は他の同等の共有化学反応により共有結合した、ヌクレオチド鎖を含む合成分子を指す。cDNAは、例示的な合成ポリヌクレオチドである。

【0041】

「差次的発現」は、参照試料に対する、試験試料中の1つ以上の遺伝子又は遺伝子の組み合わせ（例えば、遺伝子発現シグネチャー）の、統計的に有意な量、又は予め同定された閾値を上回る変化を指す。遺伝子の発現レベルの1.5の倍率変化は、「差次的発現」を示す。

【0042】

「ブロック」又は「ブロッキング」は、IFN-IとIFNARとの相互作用を阻害する分子を指す。阻害は、対照と比較した場合に、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%、又は統計的に有意な阻害であり得る。

【0043】

「プラセボ効果」は、検出可能か又は検出不可能であるかにかかわらず、臨床試験に登録され、試験薬を受容していない対象における、疾患状態の改善、例えば、1つ以上の症状の緩和又は改善、疾患の程度の減少、疾患の状態の安定化（すなわち、悪化していない）状態、疾患の蔓延の防止、疾患の進行の遅延又は遅延化、疾患状態の改善又は緩和、及び寛解（部分的であっても全体的であっても）を指す。

【0044】

「2週間に1回」は、およその数を指し、14日±2日に1回、すなわち、12日毎から16日毎に1回を含むことができる。

【0045】

「DHX58」は、NM_024119（配列番号1）のポリヌクレオチド配列を含む転写物を生成するヒトDExH-boxヘリカーゼ58遺伝子を指す。配列中、チミン（t）はウラシル（u）で置換されてもよい。

【0046】

配列番号1

```

a g t t t c a g t t t c c a t t t c t g a t t t c t g c t c t c t g c g c t g a
g c a c a g c g g c a c c a g g c t g a g c t a a g c a g g g c c g c c t t g g
g c a g g c c t a c g t g g t g g t g c a g g c g a g a c c c a g g c t g g g c
a a g g c g c a g t t t c a g t t t c c a t c t t g g g t c t c t g a g c t g a
g c a g a g t g g c a c c a g g c t g a g t t a a g t g g g a c t g c c c t g g
g c a g a c c t a c c t a c t a g a g c a g a a t g g a g c t t c g g t c c t a
c c a a t g g g a g g t g a t c a t g c c t g c c c t g g a g g g c a a g a a t
a t c a t c a t c t g g c t g c c c a c g g g t g c c g g g a a g a c c c g g g
c g g c t g c t t a t g t g g c c a a g c g g c a c c t a g a g a c t g t g g a
t g g a g c c a a g g t g g t t g t a t t g g t c a a c a g g g t g c a c c t g
g t g a c c c a g c a t g g t g a a g a g a g t t c a g g c g c a t g c t g g a t
g a c g c t g g a c c c g t g a c a a c c c t g a g t g g g g a c a t g g g a c c
a c g t g c t g g c t t t g g c c a c c t g g c c c g g t g c c a t g a c c t g
c t c a t c t g c a c a g c a g a g c t t c t g c a g a t g g c a c t g a c c a
g c c c c g a g g a g g a g g a g c a c g t g g a g c t c a c t g t c t t c t c
c c t g a t c g t g g t g g a t g a g t g c c a c c a c a g c a c a a g g a c
a c c g t c t a c a a c g t c a t c a t g a g c c a g t a c c t a g a a c t t a
a a c t c c a g a g g g c a c a g c c c g c t a c c c c a g g t g c t g g g t c t
c a c a g c c t c c c c a g g c a c t g g c g g g g c c t c c a a a c t c g a t
g g g g c c a t c a a c c a c g t c c t g c a g c t c t g t g c c a a c t t g g
a c a c g t g g t g c a t c a t g t c a c c c c a g a a c t g c t g c c c c c a
g c t g c a g g a g c a c a g c c a a c a g c c t t g c a a a c a g t a c a a c
c t c t g c c a c a g g c g c a g c c a g g a t c c g t t t g g g g a c t t g c
t g a a g a a g c t c a t g g a c c a a a t c c a t g a c c a c c t g g a g a t
g c c t g a g g t t g a g c c g g a a a t t t g g g a c g c a a a t g t a t g a g
c a g c a g g t g g t g a a g c t g a g t g a g g c t g c g g c t t t g g c t g

```

10

20

30

40

50

g g c t t c a g g a g c a a c g g g t g t a t g c g c t t c a c c t g a g g c g
 c t a c a a t g a c g c g c t g c t c a t c c a t g a c a c c g t c c g c g c c
 g t g g a t g c c t t g g c t g c g c t g c a g g a t t c t a t c a c a g g g
 a g c a c g t c a c t a a a a c c c a g a t c c t g t g t g c c g a g c g c c
 g c t g c t g g c c c t g t t c g a t g a c c g c a a g a a t g a g c t g g c c
 c a c t t g g c a a c t c a t g g c c c a g a g a a t c c a a a a c t g g a g a
 t g c t g g a a a a a g a t c c t g c a a a g g c a g t t c a g t a g c t c t a a
 c a g c c c t c g g g g t a t c a t c t c a c c c g c a c c c g c a a a g c
 g c a c a c t c c c t c c t g c t c t g g c t c c a g c a g c a g c a g g g c c
 t g c a g a c t g t g g a c a t c c g g g c c a g c t a c t g a t t g g g g c 10
 t g g g a a c a g c a g c a g a g c a c c c a c a t g a c c c a g a g g g a c
 c a g c a a g a a g t g a t c c a g a a g t t c c a a g a t g g a a c c c t g a
 a c c t t c t g g t g g c c a c g a g t g t g g c g g a g g g g g c t g g a
 c a t c c c a c a t t g c a a t g t g g t g g t g c g t t a t g g g c t c t g
 a c c a a t g a a a a t c t c c a t g g t c c a g g c c a g g g g c c g t g c c
 g g c c g a t c a g a g t g t a t a c g c g t t t g t a g c a a c t g a a g g
 t a g c c g g g a g c t g a a g c g g g a g c t g a t c a a c g a g g c g c t g
 g a g a c g c t g a t g g a g c a g g c a g t g g c t g c t g t g c a g a a a a
 t g g a c c a g g c c g a g t a c c a g g c c a a g a t c c g g g a t c t g c a
 g c a g g c a g c c t t g a c c a a g c g g g c g g c c a g g c a g c c c a g 20
 c g g g a g a a c c a g c g g c a g c a g t t c c c a g t g g a g c a c g t g c
 a g c t a c t c t g c a t c a a c t g c a t g g t g g c t g t g g g c a t g g
 c a g c g a c c t g c g g a a g g t g g a g g g c a c c c a c c a t g t c a a t
 g t g a a c c c c a a c t t c t c g a a c t a c t a a t g t c t c c a g g g
 a t c c t g t g g t c a t c a a c a a g t c t t c a a g g a c t g g a a g c c
 t g g g g g t g t c a t c a g c t g c a g g a a c t g t g g g g a g g t c t g g
 g g t c t g c a g a t g a t c t a c a a g t c a g t g a a g c t g c c a g t g c 30
 t c a a a g t c c g c a g c a t g c t g c t g g a g a c c c c t c a g g g g c g
 g a t c c a g g c c a a a a a g t g g t c c c g c g t g c c c t t c t c c g t g
 c c t g a c t t t g a c t t c c t g c a g c a t t g t g c c g a g a a c t t g t
 c g g a c c t c t c c c t g g a c t g a c c c t c a t t g c t g c a g t g c
 c c g g t t t g g g c t g t a g g g g g c g g g a g a g t c t g c a g c a g a c
 t c c a g g c c c c t c c t t c c t g a a t c a t c a g c t g t g g g c a t c a
 g g c c c a c c a g c c a c a c a g g a g t c c t g g g c a c c c t g g c t t a
 g g c t c c c g c a a t g g g a a a a c a a c c g g a g g g g c c a g a g c t t a
 g t c c a g a c c t a c c t t g t a c g c a c a t a g a c a t t t t c a t a t g
 c a c t g g a t g g a g t t a g g g a a a c t g a g g c a a a a g a a a t t t g c
 c a t a c t g t a c t c a g a a t c a c g a c a t t c c t t c c c t a c c a a g
 g c c a c t t c t a t t t t g a g g c t c c t c a t a a a a a t a a a t g a
 a a a a a t g g g a t a g a
【0047】
 「EIF2AK2」は、NM_001135651（配列番号2）のポリヌクレオチド配列を含む転写物を生成するヒト真核生物翻訳開始因子2 キナーゼ2 遺伝子を指す。配列中、チミン（t）はウラシル（u）で置換されてもよい。

【0048】

配列番号2

a g c a g a c g a g g g c t t g t g c g a g a g g g g g c c g g g c g g c t g c
 a g g g a a g g c g g a g t c c a a g g g g a a a a c g a a a c t g a g a a c c
 a g c t c t c c c g a a g c c g c g g g t c t c c g g c c g g c g g c g g c g g
 c g g c g g c g g c g g c g c a g t t t c t g g a g c a a a t t c a g t t 40
 50

t g c c t t c c t g g a t t g t a a a t t g t a a t g a c c t c a a a a c t t
t a g c a g t t c t t c c a t c t g a c t c a g g t t g c t t c t c t g g c g
g t c t t c a g a a t c a a c a t c c a c a c t t c c g t g a t t a t c t g c g
t g c a t t t g g a c a a a g c t t c c a a c c a g g a t a c g g g a a g a a
g a a a t g g c t g g t g a t c t t c a g c a g g t t c t t c a t g g a g g
a a c t t a a t a c a t a c c g t c a g a a g c a g g g a g t a c t t a a
a t a t c a a g a a c t g c c t a a t t c a g g a c c t c c a c a t g a t a g g
a g g t t t a c a t t c a a g t t a t a a t a g a t g g a a g a g a a t t c
c a g a a g g t g a a g g t a g a t c a a a g a a g g a a g c a a a a a t g c
c g c a g c c a a a t t a g c t g t g a g a t a c t t a a t a a g g a a a a g
a a g g c a g t t a g t c t t a t t a t t g a c a a c a c g a a t t c t t
c a g a a g g a t t a t c c a t g g g g a a t t a c a t a g g c c t t a t c a a
t a g a a t t g c c c a g a a g a a a a a g a c t a a c t g t a a a t t a t g a a
c a g t g t g c a t c g g g g g t g c a t g g g c c a g a a g g a t t c a t t
a t a a a t g c a a a a t g g g a c a g a a a g a a t a t a g t a t t g g t a c
a g g t t c t a c t a a a c a g g a a g c a a a a c a a t t g g c c g c t a a a
c t t g c a t a t c t t c a g a t a t t a t c a g a a a g a a a c c t c a g t g a
a a t c t g a c t a c c t g t c c t c t g g t t c t t t g c t a c t a c g t g
t g a g t c c c a a a g c a a c t c t t a g t g a c c a g c a c a c t c g c t
t c t g a a t c a t c a t c t g a a g g t g a c t t c t c a g c a g a t a c a t
c a g a g a t a a a t t c t a a c a g t g a c a g t t a a a c a g t t c t t c
g t t g c t t a t g a a t g g t c t c a g a a a a t a a t c a a a g g a a g g c a
a a a a g a t c t t g g c a c c c a g a t t g a c c t t c c t g a c a t g a
a a g a a a c a a a g a t a c t g t g g a c a a g a g g t t t g g c a t g g a
t t t a a a g a a a t a g a a t t a a t t g g c t c a g g t g g a t t t g g c
c a a g t t t c a a a g c a a a a c a c a g a a t t g a c g g a a a g a c t t
a c g t t a t t a a a c g t g t t a a a t a a t a a c g a g a a g g c g g a
g c g t g a a g t a a a a g c a t t g g c a a a a c t t g a t c a t g t a a a t
a t t g t t c a c t a c a a t g g c t g t t g g g a t g g a t t t g a t t a t g
a t c c t g a g a c c a g t g a t g a t t c t c t t g a g a g c a g t g a t t a
t g a t c c t g a g a a c a g c a a a a a t a g t t c a a g g t c a a a g a c t
a a g t g c c t t t c a t c c a a a a t g g a a t t c t g t g a t a a a g g g a
c c t t g g a a c a a a t g g a t t g g a a a a a a g a a g a g g c g g a a a c t
a g a c a a a g t t t g g c t t g g a a c t c t t g a a c a a a a t a a c a
a a a g g g g t g g a t t a t a c a t t c a a a a a a t t a a t t c a t a
g a g a t c t t a a g c c a a g t a a t a a t t c t t a g t a g a t a c a a a
a c a a g t a a a g a t t g g a g a c t t g g a c t t g t a a c a t c t c
a a a a a t g a t g g a a a g c g a a c a a g a g g a g t a a g g g a a c t t
g a t a c a t g a g c c c a g a a c a g a t t t c t c g c a a g a c a t g g
a a a g g a a g t g g a c c t c a c g c t t g g g g c t a a t t c t t g c t
g a a c t t c t c a t g t a t g t g a c a c t g c t t t g a a a a c a t c a a
a g t t t t c a c a g a c c t a c g g g a t g g c a t c a t c t c a g a t a t
a t t t g a t a a a a a g a a a a a a c t c t t c t a c a g a a a a t a c t c
c a a a g a a a c c t g a g g a t c g a c c t a a c a c a t c t g a a a a t a c
a a g g a c c t t g a c t g t g g a a g a a a a g c c c a g a g a a a a a t
g a a c g a c a c a c a t g t t a g a g c c c t t c t g a a a a a a g t a t c
c t t c t g a t a t g c a g t t t c t t c t t a a a t a t c t a a a a a t c t g
c t a g g g a a t a t c a a t a g a t a t t a c c t t t a t t t a a t g t
t t c c t t a a t t t t a c t a t t t t a c t a a t c t t t c t g c a g
a a a c a g a a a g g t t t c t t c t t t g c t c a a a a a c a t t c t 50

tacatttacttttcctggcgtcatctctttattctttt
tttttttaaagacagaggtctcgctctgttgcccccaggctg
gagtgcataatgacacagtcattggctcactgcaacttctgcc
tcttgggttcaagtgatttcctgcgcctcagccctccctgag
agctggattacaggcatgtgcacccacccaactaattt
tgtgttttaataaaagacagggtttccatgttggccagg
gctgggtctcaaactccctgaccctcaagtaatccacccctgccc
cggccctccccaaagtgctgggattacaggatgagccacc
cgccccagccatctctttgttctaaagatggaaaaacc
ccccccaaattttcttttataactattaaatgaatcaatcaa
ttcatatctatttattaaatttctaccgccttttaggccaa
aaaaaatgttaagatcgttctgcctcacatagcttacaag
ccagctggagaaaatatggtactcattaaaaaaaaaaaa
aagtgtatgtacaaccacttcggaaaaacaatttggcattat
ctagtaaagtgtaaatccatgtataccacatagctatcaa
ttctattccatcacatcgtgcattacaagaatgtccataaaa
ccctgtttataatagccaaaaagaacaggaaacaaccataa
tgcacatcaaaaagaagaatggattaaaaaaatttatattca
cacacaggagactatatagtattgaaaaacaatttgaagta
cagctaataatgttaataacgttaacacaatacaactctcagaa
acataatgttaagcgaacaaaggcaggtttcagaaaaatata
atgcagaataattccatttatataaaatgttccagagcatgc
aaaactaaatcattttgtataaaaaaccacaaatgtga
tagagacaataatgggaaggaaaggaaatgagaaatattaaa
ttctggatgggtggtatctttgagggaggggaatgatgtg
attggggaaatggactttcaaaaggtaatggtaacttcctt
aagctggatggtaggtccactagtttgctgtcatagtt
tacctttatcttaatacatttgtatcttattgttaacaa
ccactttaaagacaaccgtgctgttaaggcagtagctaaaa
acagaaaaatagtccatcgggaagggttaagatggctttctg
ctgagcacaggctagaagtgacagccccagtgcccttc
aactatatgccagggtgttagatgagtagagaggagacca
cccaggaaagtctggacaagggtctggcatgagctctgg
gaagatataatttggaggaacatgggtatgcttagtttt
tcctgaatttgcgttagagaaagataatttaatttgcattt
agaagacgaccctgaggggtgaatttcaacttagggcaatt
gttttagttgtttcttattgtttaaatggataacttggaa
gctggataatttataaggaaaaagagattatataatgacttac
agttctgcaggctgtacaagaaacatggcaccagcatctg
cttcctcccccggctgttcactcatggtggaagggtgaag
gggagccggatgtgcagagatcatatggcaagagagggaaag
caagagagcggagggagaagggtgcccaggctcttttaaata
accggctttgagggaaactaataatgattgagaactccttgc
ttctccctccccagcacacccaccccccaggacggcattt
atgtattcatgaggggtcttccccatgacccaaacacc
cccatcaggccccacccatccaaacactgggatcaaatttcaa
atgagatttggggacaaaacatgcaaaactatgactac
accagctaccattctaaaactgcccataatgatttaggatt
ttaaaaaaggccaaatttaggttaagcaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaa

【0049】

「HERC5」は、NM_016323.3（配列番号3）のポリヌクレオチド配列を含む転写物を生成するE3ユビキチンタンパク質リガーゼ5遺伝子を含むヒトHECT及びRLDドメインを指す。配列中、チミン(t)はウラシル(u)で置換されてもよい。

【0050】

配列番号3

t c a g t a g c t g a g g c t g c g g t t c c c c g a c g c c a c g c a g c t g
 c g c g c a g c t g g t t c c c g c t c t g c a g c g c a a c g c c t g a g g c
 a g t g g g c g c g c t c a g t c c c g g g a c c a g g c g t t c t c t c c t c
 t c g c c t c t g g g c c t g g g a c c c c g c a a a g c g g c g a t g g a g c 10
 g g a g g t c g c g g a g g a a g t c g c g g c g c a a c g g g c g c t c g a c
 c g c g g g c a a g g c c g c g c g a c c c a g c c c g c g a a g t c t c c g
 g g c g c a c a g c t c t g g c t c t t c c a g c g c c g c g g g c c t c c
 a c c g c g c g c t g c t c c g g a g g g t g g a g g t g a c g c g c g c a a c t
 c t g c t g c t c g c c g g g g c g c t c g c g g t c t t g g a a c g c g g c
 g g g g c g g g c g t c c a g g t t c a c c a g c t g c t c g c c g g g a g c g
 g c g g c g c c c g g a c g c c g a a a t g c a t t a a t t a g g a a a a a a a
 c a t g a a g a t a c a t t c c g t g g a c c a a g g a g c a g a g c a c a t g
 c t g a t t c t c a t c a g a t g g a a a a c c a t t g a g t a t g a c a
 a c t a t a g c a t g a a a c a t c t a a g g t t t g a a a a g c a t t t a c a 20
 a g a a a a a a a a a a t a a t t c a g a t c a c a t g t g g a g a t a c c a t
 t c t c t t g c a c t c t c a a a a g g t g g t g a g c t t t t g c c t g g g
 g a c a g a a c c t g c a t g g g c a g c t t g g a g t t g g a a g g a a a t t
 t c c c t c a a c c a c c a c a c a g a t t g t g g a g c a c c t c g c a
 g g a g t a c c c t t g g c t c a g a t t c t g c c g g a g a a g c c c a c a
 g c a t g g c c t t a t c c a t g t c t g g c a a c a t t t a t t c a t g g g g
 a a a a a a t g a a t g t g g a c a a c t a g g c c t g g g c c a c a c t g a g
 a g t a a a g a g a t g a t c c a t c c c t t a t t g a a g g a c t a g a c a a t c
 a g a a a g t t g a a t t t g t c g c t t g t g g t g g c t c t c a c a g t g c
 c c t a c t c a c a c a g g a t g g g c t g c t g t t a c t t t c g g t g c t 30
 g g a a a a c a t g g g c a a c t t g g t c a t a a t t c a a c a c a g a a t g
 a g c t a a g a c c c t g t t g g t g g c t g a g c t t g t t g g g t a t a g
 a g t g a c t c a g a t a g c a t g t g g a a g g t g g c a c a c a c t t g c c
 t a t g t t t c t g a t t t g g g a a a g g t c t t t c c t t t g g t t c t g
 g a a a a g a t g g a c a a c t g g g a a a t g g t g g a a c a c g t g a c c a
 g c t g a t g c c g c t t c c a g t g a a a g g t a t c a a g t g a a g a a
 c t c a a a a c t t g a a a a g c c a t a c c t c a g a a a a g g a g t t a a a
 t g a t t g c t g g a g g g a a t c a a a g c a t t t g c t c t g g a t t a a a
 g a a a g a g a a t t c a t a t g t t a a t c t g a a g g a g a c a a t t c c t
 a c t c t g a a t g a a g g g a c t g t a a a a g g a g a t g g a t t g c t g a t g 40
 t g g a g a c t a a a c g g t g g c a g a g c a c a a a a a g g g a a a t c c a
 a g a g a t a t t t c a t c t c c t g c t t g t c t a a c t g g a a g t t t t
 t t a a g g a a a a a g a a a c t a c a g a a a t g a t g c c t g t t t a t t
 t g g a c t t a a a a a g c a a g a a a c a t c t c a a g g a g t t a a c
 c c a a a a a g g a c t g g a t t a c t a a c a t g a t a a c c a c c t g c c t c
 a a a g a t a a t c t g c t c a a a a g a c t t c c a t t t c a t t c t c c a c
 c c c a a g a a g c t t t a g a a a t t t c t t c c t t c t c c c a g a a t g
 t c c t a t g a t g c a t a t t c c a a c a a c t g g g a g a g c c t t g t g
 g t t c c a t t t g c a a a g g t t g t t g t a a a a t g a g t t g a c c a g t
 c t t c a c t g g t t c t g g a a g g a g a t t g g g c a a c t c t g c a a g a 50

a t c c a c t t t c a g c a a a c t g g t c c a g a t g t t a a a a c a g c c
 g t c a t a t g c c a g t t g g a t t a c t g g g a t g a a a g t g c t g a g g
 a g a a t g g t a a t g t t c a a g c t c t c c t a g a a a t g t t g a a g a a
 g c t g c a c a g g g t a a a c c a g g t g a a a t g t c a a c t a c c t g a a
 a g t a t t t c c a a g t a g a c g a a c t c t g c a c c g t c t c a a t t
 t t t t g t a g a a g t a t g c a g a a g g t a c t t g t g g a a a a t g a c
 t g t g g a c g c t t c a g a a a a t g t a c a a t g c t g c g t c a t a t c
 a g t c a c t t c c a t t a t c t t a a t a a t c t g t c g a a a a t t a
 a a c t a c t a c a g a c a c a c t t t a a a a a t a g a g a g t a a
 a a a a c a t a a a g c t t a t c t t a g g t c g g c a g c a a t t g a g g a a
 g a a a g a g a g t c t g a a t t c g c t t g a g g c c c a c g t t g a t c
 t a a c a g t c a g a a g g a a t c a c t t g a t t g a g g a t g t t t g a a
 t c a g c t a a g t c a a t t t g a g a a t g a a g a c c t g a g g a a a g a g
 t t a t g g g t t c a t t a g t g g a g a a a t t g g g t a t g a c c t c g
 g a g g a g t c a a g a a a g a g t t c t c a c t g t c t g t t t g c a g a
 g a t g a t c c a g c c g g a a t a t g g g a t g t t c a t g t a t c c t g a a
 g g g g c t t c c t g c a t g t g g t t t c c t g t c a a g c c t a a a t t g
 a g a a g a a a a g a t a c t t c t t t t g g g g t t c t a t g t g g a c t
 t t c c c t g t t c a a t t g c a a t g t t g c c a a c c t t c c t t c c c a
 c t g g c a c t g t t a a g a a c t t t g g a c c a a a t g c c a t c a t
 t g g a a g a c t t g a a a g a a c t c a g t c c t g a t t g g g a a a g a a
 t t t g c a a a c a c t t c t g g a t g a a g g t g a t a a c t t t g a g
 g a a g t a t t a c a t c c a t t t a a t g t g c a c t g g g a c a g a a
 a c g a c a c a a a c t t a a t t c c t a a t g g a a g a g t a g c a t a a c t
 c a a c c a g a c a a c a a g a g a c t a t g t t c t a a g t a t a c
 a a t t a c a t t t c a a c g a c t c t g t a a a g g c g g t t t a t g a a g
 a a t t t c g g a g a g g a t t t a t a a a a t g t g c g a c g a a g a c a t
 t a t c a a a t t a t t c c a c c c c g a a g a a c t g a a g g a t g t g a t t
 g t t g g a a a t a c a g a t t a t g a t t g g a a a a c a t t t g a a a a g a
 a t g c a c g t t a t g a a c c a g g a t a a a c a g t t c a c a t c c c a c
 c a t a g t g a t g t t t g g a a g g c t t t c c a c a a a t t g a c t c t g
 g a a g a a a a g a a a a a a t t c c t t g t a t t t c t t a c a g g a a c t g
 a c a g a c t a c a a a t g a a a g a t t a a a a t a a t g a a a a a t a a c
 a t t t g c t g t c c t g a a a g t t g g a a t g a a a a g a g a c c c t a a t
 a g a g c a c t g a c a t g t t c a g t g t c c t c t c c c t a a a t
 a t t c t a c a a t g g a a a c a g t t g a a g a a g c g c t t c a a g a a g c
 c a t c a a a a c a a c a a c a g a g g a t t g g c t g a c c a g c t t g c t t g
 t c c a a c a g c c t t a t t t g t t g t t g t t a t c g t t g t t g t t g
 t g t t g t t g t t g t t c t c a c t t t g t t t g t t t g t t t a g g c
 t t t t a g c a g c c t g a a g c c a t g g t t t t c a t t t c t g t c t c t
 a g t g a t a a g c a g g a a a g a g g g a t g a a g a a g a g g g t t t a c t
 g g c c g g t t a g a a c c c g t g a c t g t a t t c t c t c c c t t g g a t a
 c c c c t a t g c c t a c a t c a t a t t c c t t a c c t c t t t t g g g a a a
 t a t t t t c a
 【0 0 5 1】

「I F I 4 4」は、N M _ 0 0 6 4 1 7 . 4 (配列番号4) のポリヌクレオチド配列を含む転写物を生成するインターフェロン誘導性タンパク質44遺伝子を指す。配列中、チミン(t)はウラシル(u)で置換されてもよい。

【0 0 5 2】

配列番号4

10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

「 I F I 4 4 L 」は、 NM_006820 . 3 (配列番号 5) のポリヌクレオチド配列を含む転写物を生成するインターフェロン誘導性タンパク質 4 4 様遺伝子を指す。配列中、チミン (t) はウラシル (u) で置換されてもよい。

【 0 0 5 4 】

a a a g t t a g t g g c a g t t g g c a t g c t g c c a g c t g a g t t t t t
t g c t g c t t t g a g t c t c a g t t t c t t t c t t t c c t a g a g t c t
c t g a a g c c a c a g a t c t c t t a a g a a c t t t c t g t c t c c a a a c
c g t g g c t g c t c g a t a a a t c a g a c a g a a c a g t t a a t c c t c a
a t t a a g c c t g a t c t a a c c c t a g a a a c a g a t a t a g a a c a
a t g g a a g t g a c a a c a a g a t t g a c a t g g a a t g a t g a a a a t c
a t c t g c g c a a g c t g c t t g g a a a t g t t t c t t t g a g t c t t c t
c t a t a a g t c t a g t g t t c a t g g a g g t a g c a t t g a a g a t a t g
g t t g a a a g a t g c a g c c g t c a g g g a t g t a c t a a c a a t g g
c t t a c a t t g a t t a c a a t a t g a t t g t a g c c t t t a t g c t t g g 10
a a a t t a t t a a t t a c a t g a a a g t t c t a c a g a g c c a a a t
g a t t c c c t a t g g t t t c a c t c t a a a a g a a a a a t g a c a c c a
c t g a a a t a g a a a c t t a c t c t t a a a t a c a g c a c c a a a a t
t a t t g a t g a g c a a c t g g t g t g t c g t t t a t c g a a a a c g g a t
a t t t c a t t a t a t g t c g a g a t a a a a t t t a t c t a g a t a
a a a t g a t a a c a a g a a a c t t g a a a c t a a g g t t t a t g g c c a
c c g t c a g t a t t g g a a t g t g a a g t t t t c g a g t t g a a g g a 20
a t t a a g g a t a a c c t a g a c g a c a t a a a g a g g a t a a t a a g
c c a g a g a g c a c a g a a a t a g g c t t c t a g c a g a c a t c a g a g
c t a t a g g c c c t a t g c a g a c t t g g t t t c a g a a a t t c g t a t t
c t t t t g g t g g g t c c a g t t g g g t c t g g a a a g t c c a g t t t t
t c a a t t c a g t c a a g t c t a t t t t c a t g g c c a t g t g a c t g g
c c a a g c c g t a g t g g g g t c t g a t a t c a c c a g c a t a a c c g a g
c g g t a t a g g a t a t t c t g t t a a a g a t g g a a a a a a t g g a a
a a t c t c t g c c a t t a t g t t g t g a c a c t a t g g g g c t a g a
t g g g g c a g a a g g a g c a g g a c t g t g c a t g g a t g a c a t t c c c
c a c a t c t t a a a a g g t t g t a t g c c a g a c a g a t a t c a g t t a
a t t c c c g t a a a c c a a t t a c a c c t g a g c a t t c t a c t t t a t
c a c c t c t c c a t c t c t g a a g g a c a g g a t t c a c t g t g g c t
t a t g t c t t a g a c a t c a a c t c t a t t g a c a a t c t c t a c t c t a 30
a a a t g t t g g c a a a a g t g a a g c a a g t t c a c a a a g a a g t a t t
a a a c t g t g g t a t a g c a t a t g t g g c c t t g c t t a c t a a a g t g
g a t g a t t g c a g t g a g g t t c t t c a a g a c a a c t t t t a a a c a
t g a g t a g a t c t a t g a c t t c t c a a a g c c c g g g t c a t g a a t g t
c c a t a a a a t g c t a g g c a t t c c t a t t t c c a a t a t t t g a t g
g t t g g a a a t t a t g c t t c a g a t t t g g a a c t g g a c c c c a t g a
a g g a t a t t c t a t c c t c t g c a c t g a g g c a g a t g c t g c g
g g c t g c a g a t g a t t t t a g a a g a g a t t t g c c t c t t g a g g a a
a c t g g t g c a a t t g a g a g a g c g t t a c a g c c c t g c a t t t g a g
a t a a g t t g c c t t g a t t c t g a c a t t t g g c c c a g c c t g t a c t 40
g g t g t g c c g c a a t g a g a g t c a a t c t c t a t t g a c a g c c t g c
t t c a g a t t t g c t t t g t t c g t t t g c c t t c t g t c c t t g g
a a c a g t c a t a t c t c a a g t t c a a a g g c c a a a a c c t g a g a a g
c g g t g g g c t a a g a t a g g t c c t a c t g c a a a c c a c c c c t c c a
t a t t t c c g t a c c a t t a c a a t t c a g t t t c t g t g a c a t c t t
t t t a a a c c a c t g g a g g a a a a t g a g a t a t t c t c t a a t t a t t
t t c t t c t a t a a c a c t c t a t a t a g a g c t a t g t g a g t a c t a a
t c a c a t t g a a t a a t a g t t a t a a a a t t a t t g t a t a g a c a t c
t g c t t c t t a a a c a g a t t g t g a g t t c t t t g a g a a a c a g c g t
g g a t t t a c t t a t c t g t g t a t t c a c a g a g c t t a g c a c a g t 50

「 I F I 6 」は、 N M _ 0 2 2 8 7 3 . 2 (配列番号 6) のポリヌクレオチド配列を含む転写物を生成するインターフェロン 誘導性タンパク質 6 遺伝子を指す。配列中、チミン (t) はウラシル (u) で置換されてもよい。

【 0 0 5 6 】

配列番号 6

```

c c a g c c t t c a g c c g g a g a a c c g t t a c t c g c t g c t g c c
c a t c t a t c a g c a g g c t c c c g g g c t g a a g a t t g c t t c t c t c
t c t c c t c c a a g g t c t a g t g a c g g a g c c c g c g c g c g c g c c
a c c a t g c g g c a g a a g g c g g t a t c g c t t t c t t g t g c t a c c
t g c t g c t c t c a c t t g c a g t g g g g t g g a g g c a g g t g a g a a 10
t g c g g g t a a g g a t g c a g g t a a g a a a a a a g t g c t c g g a g a g c
t c g g a c a g c g g c t c c c g g g t t c t g g a a g g c c c t g a c c t t c a
t g g c c g t c g g a g g a g g a c t c g c a g t c g c c c g g g c t g c c c g c
g c t g g g c t t c a c c g g c g c c g g c a t c g c g g c c a a c t c g g t g
g c t g c c t c g c t g a t g a g g c t g g t c t g c g a t c c t g a a t g g g g
g c g g c g t g c c c g c c g g g g g c t a g t g g c c a c g c t g c a g a g
c c t c g g g g c t g g t g g c a g c a g c g t c g t c a t a g g t a a t a t t
g g t g c c c t g a t g g g c t a c g c c a c c a a g t a t c t c g a t a
g t g a g g a g g a t g a g g a g t a g c c a g c a g c t c c c a g a a c c t c
t t c t t c c t t g g c c t a a c t c t c c a g t t a g g a t c t a g a 20
a c t t t g c c t t t t t t t t t t t t t t t t t t g a g a t g g g t
t c t c a c t a t a t t g t c c a g g c t a g a g t g c a g t g g c t a t t c a
c a g a t g c g a a c a t a g t a c a c t g c a g c c t c c a a c t c c t a g c
c t c a a g t g a t c c t c t g t c t c a a c c t c c c a a g t a g g a t t a
c a a g c a t g c g c c g a c g a t g c c c a g a a t c c a g a a c t t t g t c
t a t c a c t c t c c c c a a c a a c c t a g a t g t g a a a a a c a g a a t a a
a c t t c a c c c a g a a a a c a c a c t t

```

【 0 0 5 7 】

「 I R F 7 」は、 N M _ 0 0 4 0 3 1 . 3 (配列番号 7) のポリヌクレオチド配列を含む転写物を生成するインターフェロン調節因子 7 遺伝子を指す。配列中、チミン (t) はウラシル (u) で置換されてもよい。

【 0 0 5 8 】

配列番号 7

```

g a g a c g a a a a c t t c c c g t c c c g g c g g c t c t g g c a c c c a g g g
t c c g g c c t g c g c c t t c c c g c c a g g c c t g g a c a c t g g t t c a
a c a c c t g t g a c t t c a t g t g t g c g c g c c g g c c a c a c c t g c a
g t c a c a c c t g t a g c c c c c t c t g c c a a g a g a t c c a c a c c t g t g
g c a g c g t c g g t g g c t a c a a g c c c t c a g t c c a c a c c t g t g
g a c a c c t g t g a c a c c t g g c c a c a c g a c c t g t g g c c g c g g c
c t g g c g t c t g c g a c a g g a g c c c t t a c c t c c c c t g t t a 40
t a a c a c c t g a c c g c c a c c t a a c t g c c c c t g c a g a a g g a g c
a a t g g c c t t g g c t c c t g a g a g g t a a g a g c c c g g c c c a c c c
t c t c c a g a t g c c a g t c c c c g a g c g c c c t g c a g c c g g c c c t
g a c t c t c c g c g g c c g g c a c c c g c a g g g c a g c c c c a c g c g
t g c t g t t c g g a g a g t g g c t c c t t g g a g a g a t c a g c a g c g g
c t g c t a t g a g g g g c t g c a g t g g c t g g a c g g a g g c c c g c a c c
t g t t t c c g c g t g c c c t g g a a g c a c t t c g c g c g c a a g g a c c
t g a g c g a g g c c g a c g c g c g c a t c t c a a g g c c t g g g c t g t
g g c c c g c g g c a g g t g g c c g c c t a g c a g c a g g g g a g g t g g c
c c g c c c c c g a g g c t g a g a c t g c g g a g c g c g c c g g c t g g a 50

```

a a a c c a a c t t c c g c t g c g c a c t g c g c a g c a c g c g t c g c t t
 c g t g a t g c t g c g g g a t a a c t c g g g g g a c c c g g c c g a c c c g
 c a c a a g g t g t a c g c g c t c a g c c g g g a g c t g t g c t g g c g a g
 a a g g c c c a g g c a c g g a c c a g a c t g a g g c a g a g g c c c c c g c
 a g c t g t c c c a c c a c a c a g g g t g g g c c c c a g g g c c a t t c
 c t g g c a c a c a c a t g c t g g a c t c c a a g c c c c a g g c c c c
 t c c c t g c c c c a g c t g g t g a c a a g g g g g a c c t c c t g c t c c a
 g g c a g t g c a a c a g a g c t g c c t g g c a g a c c a t c t g c t g a c a
 g c g t c a t g g g g g c a g a t c c a g t c c c a a c c a a g g c t c c t g
 g a g a g g g a c a a g a a g g g c t t c c c t g a c t g g g g c c t g t g c 10
 t g g a g g c c c a g g g c t c c c t g c t g g g g a g c t g t a c g g g g t g g
 g c a g t a g a g a c g a c c c c a g c c c c g g g c c c c a g c c c g c g g
 c a c t a a c g a c a g g c g a g g c c g c g g c c c c a g a g t c c c c g c a
 c c a g g c a g a g c c g t a c c t g t c a c c c t c c c c a a g c g c c t g c
 a c c g c g g t g c a a g a g c c c a g c c c a g g g g c g c t g g a c g t g a
 c c a t c a t g t a c a a g g g c c g c a c g g t g c t g c a g a a g g t g g t
 g g a c a c c c g a g c t g c a c g t t c c t a t a c g g c c c c c a g a c
 c c a g c t g t c c g g g c c a c a g a c c c c a g c a g g t a g c a t t c c
 c c a g c c c t g c c g a g c t c c c g g a c c a g a a g c a g c t g c g c t a
 c a c g g a g g a a c t g c t g c g g c a c g t g g c c c c t g g g t t g c a c
 c t g g a g c t t c g g g g g c c a c a g c t g t g g g c c c g g c g c a t g g 20
 g c a a g t g c a a g g t g t a c t g g g a g g t g g g c g g a c c c c a g g
 c t c c g c c a g c c c c t c c a c c c c a g c c t g c c t g c t g c c t c g g
 a a c t g t g a c a c c c c a t c t t c g a c t t c a g a g t c t t c t t c c
 a a g a g c t g g t g g a a t t c c g g g c a c g g c a g c g c c g t g g c t c
 c c c a c g c t a t a c c a t c a c c t g g g c t t c g g g c a g g a c c t g
 t c a g c t g g g a g g c c c a a g g a a g a g c c t g g t c c t g g t g a 30
 a g c t g g a a c c c t g g c t g t g c c g a g t g c a c c t a g a g g g c a c
 g c a g c g t g a g g g t g t c t t c c c t g g a t a g c a g c a g c c t c
 a g c c t c t g c c t g t c a g c g c c a a c a g c c t c t a t g a c g a c a
 t c g a g t g c t t c c t a t g g a g c t g g a g c a g c c c g c c t a g a a
 c c c a g t c t a a t g a g a a c t c c a g a a a g c t g g a g c a g c c c a c
 c t a g a g c t g g c c g c g g c c c a g t c t a a t a a a a a g a a c t
 c c a g a a c a c g t a

【0059】

「P A R P 9」は、N M _ 0 0 1 1 4 6 1 0 2 . 1 (配列番号8) のポリヌクレオチド配列を含む転写物を生成するポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリーメンバー9を指す。配列中、チミン(t)はウラシル(u)で置換されてもよい。

【0060】

配列番号8

a g a g c c g c t t c c c c c t c c c t c c c t g t g c t g t c t g c a c c g a g
 g a g a g c g g c c t g c c g g a a g t g g g c c a c c a t a t c t g g a a a c
 t a c a g t c t a t g c t t g a a a g c g c a a a a a g g g a a t a a a c a t t
 a a a g a c t c c c c c g g g g g a c c t g g a g g a t g g a c t t t t c c a t g
 g t g g c c g g a g c a g c a g c t t a c a a t g a a a a a a t c a g g t a g g a
 t t a c c t c g c t c t c a c t c t t g t t t c a g a a a g t c t t t g c t c a
 g a t c t t t c c t c a g t g g a g a a a a g g g g a a t a c a g a a a g a a t g t
 c t c c c c t a c a a g t g c t c a g a g a c t g g g t g c t c t t g g a g a a a
 a c t a t a g t t g g c a a a t t c c c a t t a a c c a c a a t g a c t t c a a
 a a t t t t a a a a a a a t a a t g a g c g t c a g c t g t g a a g t c c t c 40
 50

c a g a a t a a g t t t g g c t g t a t c t c t a c c c t g g t c t c t c c a g
 t t c a g g a a g g c a a c a g c a a a t c t c t g c a a g t g t t c a g a a a
 a a t g c t g a c t c c t a g g a t a g a g t t a t c a g t c t g g a a a g a t
 g a c c t c a c c a c a c a t g c t g t g a t g c t g t g g t g a a t g c a g
 c c a a t g a a g a t c t t c t g c a t g g g g g a g g c c t g g c c c t g g c
 c c t g g t a a a a g c t g g t g g a t t g a a a t c c a a g a a g a g a g c
 a a a c a g t t t g t t g c c a g a t a t g g t a a a g t g t c a g c t g g t g
 a g a t a g c t g t c a c g g g a g c a g g g a g g c t t c c c t g c a a a c a
 g a t c a t c c a t g c t g t t g g g c c t c g g t g g a t g g a a t g g g a t
 a a a c a g g g a t g t a c t g g a a a g c t g c a g a g g g c c a t t g t a a
 g t a t t c t g a a t t a t g t c a t c t a t a a a a a t a c t c a c a t t a a
 g a c a g t a g c a a t t c c a g c c t t g a g c t c t g g g a t t t t c a g
 t t c c c t c t g a a t t t g t g t a c a a a g a c t a t t g t a g a g a c t a
 t c c g g g t t a g t t t g c a a g g g a a g c c a a t g a t g a g t a a t t
 g a a a g a a a t t c a c c t g g t g a g c a a t g a g g a c c c t a c t g t t
 g c t g c c t t a a a g c t g c t t c a g a a t t c a t c c t a g g g a a g a
 g t g a g c t g g g a c a a g a a a c c a c c c t t c t t c a a t g c a a t
 g g t c g t g a a c a a c c t g a c c c t c c a g a t t g t c c a g g g c c a c
 a t t g a a t g g c a g a c g g c a g a t g t a a t t g t t a a t t c t g t a a
 a c c c a c a t g a t a t a c a g t t g g a c c c t g t g g c a a a g t c a a t
 t c t a c a a c a a g c a g g a g t t g a a a t g a a a t c g g a a t t t c t t
 g c c a c a a a g g c t a a a c a g t t t c a a c g g t c c c a g t t g g t a c
 t g g t c a c a a a a g g a t t a a c t t g t t c t g t a a a t a t a t a t a
 c c a t g t a c t g t g g c a t t c a g a a t t t c c t a a a c c t c a g a t a
 t t a a a a c a t g c a a t g a a g g a g t g t t g g a a a a a t g c a t t g
 a g c a a a a a t a a c t t c c a t t t c c t t c t g c c c t t g g g a c
 t g g a a a c a t g g a a a t a a a g a a g g a a a c a g c a g c a g a g a t
 t t g t t g a g t g t t a a c a t t t g c c a a a g a c c a t g t a a
 a a c a c c a g t t a a c t g t a a a a t t t g t g a t c t t c c a a c a g a
 t t t g g a g a t a t a a g g c t t t c a g t t c t g a a a t g g c a a a g
 a g g t c c a a g a t g c t g a g t t t g a a c a a t t a c a g t g t c c c c c
 a g t c a a c c a g a g a g g a g a a a a g a g a a a a t g g g c t t g a a g c
 t a g a t c t c c t g c c a t c a a t c t g a t g g g a t t c a a c g t g g a a
 g a g a t g t a t g a g g c c c a c g c a t g g a t c c a a a g a a t c c t g a
 g t c t c c a g a a c c a c c a c a t c a t t g g a a t a a t c a t a t c t
 g t a c c t t g g g a g a a a g g a a c a t g a c a t t t g t c t c t c a g c t t
 c a g a a a a a c t t c a a g t g t c t c c a t c a c a g a a a t t a t c a g c c
 c a g g a a g g a c a g a g t t a g a g a t t g a a g g a g c c c g g g c t g a
 c c t c a t t g a g g t g g t t a t g a a c a t t g a a g a t a t g c t t t g t
 a a a g t a c a g g a g g a a a t g g c a a g g a a a a a g g a g c g a g g c c
 t t t g g c g c t c g t t a g g a c a g t g g a c t a t t c a g c a a c a a a a
 a a c c c a a g a c g a a a t g a a a a g a a a a a t a t c a t a t t t c t g a a a
 t g t c c t g t g c c t c c a a c t c a a g a g c t t c t a g a t c a a a a a g a
 a a c a g t t t g a a a a a a t g t g g t t t g c a g g t t c t a a a g g t g g a
 g a a g a t a g a c a a t g a g g t c c t t a t g g c t g c c t t t c a a a g a
 a a g a a a a a a t g a t g g a a g a a a a a c t g c a c a g g c a a c c t g
 t g a g c c a t a g g c t g t t c a g c a a g t c c c a t a c c a g t t c t g
 c a a t g t g g t a t g c a g a g t t g g c t t t c a a a g a a t g t a c t c g
 a c a c c t t g c g a t c c a a a a t a c g g a g c t g g c a t a t a c t t c a
 c c a a g a a c c t c a a a a a c c t g g c a g a g a a g g c c a a g a a a a t 50

c t c t g c t g c a g a t a a g c t g a t c t a t g t g t t g a g g c t g a a
 g t a c t c a c a g g c t t c t c t g c c a g g g a c a t c c g t t a a a t a
 t t g t t c c c c a c c a c t g a g t c c t g g a g c t a t a g a t g g t c a
 t g a c a g t g t g g t t g a c a a t g t c t c c a g c c c t g a a a c c t t
 g t t a t t t t a g t g g c a t g c a g g c t a t a c c t c a g t a t t g t
 g g a c a t g c a c c c a g g a a t a t g t a c a g t c a c a a g a t t a c
 a t c a g g a c c a a t g a g a c c c t t g c a c a g c a t c c t t g g a g g
 g g a t t c g c a a g t g g c a g c c c t g t g a t t a a t c t c a c a t c
 a t t t a a c a g c t g g t a t g g c c t t a c c t t g g g t g a a c t a a c
 c a a a t a a t g a c c a t c g a t g g c t c a a a g a g t g g c t t g a a t a
 t a t c c c a t g g g t t a t c t g t a t g g a c t g a c t g g g t t a t t g a
 a a g g a c t a g c c a c a t a c t a g c a t c t t a g t g c c t t t a t c t g
 t c t t t a t g t c t t g g g t t g g g g t a g g t a g a t a c c a a t g a
 a a c a c t t c a g g a c c t c c t t c c t c t t g c a g t t g t t c t t t
 a a t c t c c t t a c t a g a g g a g a t a a a t a t t t t g c a t a a t
 g a a g a a a t t t t c t a g t a t a a c g c a g g c c t t t a t t t
 c t a a a a t g a t g a t a a a a a t g t t a g g a t a a c a g a a t
 g a t t t a g a t t t c c a g a g a a t a t t a a a g t g c t t t a g g
 t a t g a a a a t a a a t c a t c t t g t c t g a t t a a c t g g c t c t g a
 a
 【0061】 20

「PLSCR1」は、NM_021105.2（配列番号9）のポリヌクレオチド配列を含む転写物を生成するリン脂質スクランブラー1遺伝子を指す。配列中、チミン（t）はウラシル（u）で置換されてもよい。

【0062】

配列番号9

c a c c g g a c a a a c g t c t c t g g a g t c t c t c c a a t g a g c a a g a
 a a g c a a g t c g g g g g t a g g g g a g g g g c c t c a c a c c a g g g g g
 t g g g c g c a g t c c c t c c t c c a g c t c c t t c a c c c t c c a g t a g
 t c t c g t g g g t c c c c g a g c g c c a g c g c g g g a a c c g g g a a a a
 g g a a a c c g t g t g t a c g t a a g a t t c a g g a a a c g a a a a c c
 a g g a g c c g c g g g t g t g g c g c a a a g g t t a c t c c c a g a c c c
 t t t t c c g g c t g a c t t c t g a g a a a g g t t g c g c a g c t g t g
 c c c g g c a g t c t a g a g g c g c a g a a g a g g a a g c c a t c g c c t g
 g c c c c g g c t c t c t g g a c c t t g t c t c g c t c g g g a g c g g a a a
 c a g c g g c a g c c a g a g a a c t g t t t a a t c a t g g a c a a a c a a
 a a c t c a c a g a t g a a t g c t t c t c a c c c g g a a a c a a a a c t t g c
 c a g t t g g g t a t c c t c c t c a g t a t c c a c c g a c a g c a t t c c a
 a g g a c c t c c a g g a t a a g t g g c t a c c c t g g g c c c c a g g t c
 a g c t a c c c a c c c c a c c a g c c g g c c a t t c a g g t c c t g g c c
 c a g c t g g c t t t c c t g t c c c a a a t c a g c c a g t g t a t a a t c
 a g c c a g t a t a a t c a g c c a g t t g g a g c t g c a g g g g t a c c a
 t g g a t g c c a g c g c c a c a g c c t c c a t t a a c t g t c c a c c t g
 g a t t a g a a t a t t a a g t c a g a t a g a t c a g a t a c t g a t t c a
 t c a g c a a a t t g a a c t t c t g g a a g t t t a a c a g g t t t g a a
 a c t a
 a g g g t t t a c t t t g c a g c g g a a g a t a c t g a t t g c t g t a c c c g
 a a a t t g c t g t g g g c c a t c t a g a c c t t t a c c t t g a g g a t t
 a t t g a t a a t a t g g g t c a a g a a g t c a t a a c t c t g g a g a g a c
 c a c t a a g a t g c a g c t g t g t g t c c c t g c t g c c c t t c a 50

g g a g a t a g a a a t c c a a g c t c c t c c t g g t g t a c c a a t a g g t
 t a t g t t a t t c a g a c t t g g c a c c c a t g t c t a c c a a a g t t a
 c a a t t c a a a a t g a g a a a a g a g a g g a t g t a c t a a a a a t a a g
 t g g t c c a t g t g t g t g c a g c t g t t g t g g a g a t g t t g a t
 t t t g a g a t t a a a t c t c t t g a t g a a c a g t g t g t g g t t g g c a
 a a a t t t c c a a g c a c t g g a c t g g a a t t t g a g a g a g g c a t t
 t a c a g a c g c t g a t a a c t t t g g a a t c c a g t t c c c t t a g a c
 c t t g a t g t t a a a a t g a a a g c t g t a a t g a t t g g t g c c t g t t
 t c c t c a t t g a c t t c a t g t t t t g a a a g c a c t g g c a g c c a
 g g a a c a a a a a t c a g g a g t g t g g t a g t g g a t t a g t g a a a g t
 c t c c t c a g g a a a t c t g a a g t c t g t a t a t t g a t t g a g a c t a
 t c t a a a c t c a t a c c t g t a t g a a t t a a g c t g t a a g g c c t g t
 a g c t c t g g t t g t a t a c t t t g c t t t c a a a t t a t a g t t a
 t c t t c t g t a t a a c t g a t t a a a g g t t t t g t a c a t t t
 t t a a t a c t c a t t g t c a a t t t g a g a a a a a g g a c a t a t g a g t
 t t t t g c a t t a t t a a t g a a a c t t c c t t g a a a a a c t g c t t
 t g a a t t a t g a t c t g a t t c a t t g t c c a t t t a c t a c c a a
 a t a t t a a c t a a g g c c t t a t t a a t t t t a t a a a t t a t a
 c t t g t c c t a t t a a t c t a g t t a c a a t t t a t t t c a t g c a t a
 a g a g c t a a t g t t a t t t g c a a a t g c c a t a t a t t c a a a a a a
 g c t c a a a g a t a a t t t c t t a c t a t t a a t g t t c a a a a t a a t a
 t t c a a t a t g c a t a t t a t c t t a a a a a g t t a a a t g t t t t
 t a a t c t t c a a g a a a t c a t g c t a c a c t t a a c t t c t c c t a g a
 a g c t a a t c t a c c a t a a t t t c a t a t t c a c a a g a t a t
 t a a a t t a c c a a t t t c a a a t t a t g t t a g t a a a g a a c a a a a
 a t g a t t c t c t c c c a a a g a a a g a c a c a t t t a a a a t a c t c c t
 t c a c t c t a a a a c t c t g g t a t t a a c t t t g c t t c t c c t a g a
 a t t t c t a c a t g a a a t g t t t a g c t c t t a c a c t c t a t c c t t c
 c t a g a a a a t g g t a a t t g a g a t t a c t c a g a t a t t a a t t a a a
 t a c a a t a t c a t a t a t t c a c a g a g t a t a a a a c c t a a a t
 a a t g a t c t a t t a g a t t c a a a a t t t g a a a a t a a a a a c t t g a
 t t t t t t g t a
【0063】
 「SAMD9L」は、NM_152703.4（配列番号10）のポリヌクレオチド配列
 を含む転写物を生成する、ステライル モチーフドメイン含有9様遺伝子を指す。配列中
 、チミン（t）はウラシル（u）で置換されてもよい。

【0064】

配列番号10

g c t t c t c a a c t g g c a c t c t g a c a c a c c c t c a g a a a g t c a g
 a g t a c t g g g a g a a c a g a a g a g a c t t c a c a a t t a a t g c c t c a
 g t t t t t a a a a a a g g a t c c t t a c a c t t c a t g t c t c c t a g c c
 a t c a g a a g a g g a a t g a g a c a g c a a a a g t t c a a a t g g c c t g
 t t t c a a g t t c t g a t a t a a a c g a t g a c a t t t t c a g g a a a
 a t c c t g c a t t t c c a g a g a g a g a c t g g c t g g t t a a a t t t c t
 g a a a g a g g a c a c c a g c t a a a a g a a g g t a t t g c a t c t c a c c
 c g a g c a g a c t g t c t g t g g a a a g t g t a a g g c c c t t g c c a
 g a a g a g c a g c t t c c c a g c a a a a g g c a g a g g g t g a a a a c a g c
 a a a g g t c t t a a g a c a c t g g g g a c c t a g a g t c a a a a a g g g a c
 c t c c t c c a g g g a a a a c g c t g t g t g a g a a a t g g c c t c a t t c
 g g t g a c t g t g a g t g a c a c a g c a g a a a g t t g g g t c a t t c c g
50

g c t g c t t t t t g a g a a g t c c c t g a a g a g a t c a a t a a c a g c
 a a g a g g g a a c c t g g c a a g g a a g c t a t t c c t a t a a t c c a g g
 a a a g a g a t g a g g a a g g c t t g g a c c a g g t g g t a g t g g t g t c
 a g g t a g t c a a a t g c t g g g t a t a t t t g a a g a t a c a c c c a
 t a g g a t t g c t c c a c a t t g a a t g t g g a a t g c t g g a a g a g a
 g a t a a a g t g t a c c t g t c a c a t a c t t t g a g t t t t a t t a
 t t t t c t t a g a a g t a a g t a c a c a a a g a g a t g c t a c c t a g g a
 g a a g g g t a t t c t t c a c t a t t c t t c a a a t t t t c t g t a t
 g t t c a a a c a t t t c a t a g t a g a a a g t t g g g g g a a a a t c t
 g t t t c a t a a a c a t t c c t c a g c a g c a g t c c a g t c t a t t g c
 a t t t t a a t t g g t t g t g a t a t c a t t g t t t a t g c a a t a c g t
 t c t c a a c a a g t a t a t c c t c c g g c a a a a c t g a a c a a g g a c c a
 a g t c t g t t c t g c c t a c a g c t c t g c t t c c t c a t a g c t g c t t
 t c c a g a a c g t g a c t c t g c a a a t t a t c a a g a a a a g g g g a a c
 t a a t c t a a g g g a t c c a g a t c a a a a c a g c c t c a t g a a g a c t t
 a t t t t a t g t t c t a a t a a a g a t a g a a g t t t c a g a a a a a
 g c c c t g c t a c a c a g a g g a t c a g a g c a g g g g t g g g g c c t g c t
 g g g c t g c a g c t g g g a t t c t g a g c a t c c t t t c c c g g a g g c a
 c g g a a a g t g a g t g a g t g a g c c c a g t g a g g a a g a a g t t g a a
 g c t t t g a t a t g a g t a a a c a a g t a t c t c a c c t g a a a t g a t
 t a a a g a c t g g a c c a a a g a g c a t g t g a a a a a t g g g t a a a t
 g a a g a c c t t a a g a t t a t g a g c a a t a c g g g c a a a t t c t g c
 t c a g t g a a a g t a a c a g g a t t a g t c c t g c a g g a a t t a a c
 t g a g a a g g a c c t t g t a g a a a t g g g g c t a c c a t g g g g t c c a
 g c a c t t t g a t a a a a c g t t c a t a c a a a a t t g a a t a g t a
 a g t c c c c t g a a a a g t g a c a a t c a t g a t c c g g g a c a a t t a g a
 t a a t t c a a a a a c c g t c c a a a a c a g a a c a c c a g a a a a a t c c a
 a a a c a c a c a a a a a a g g a a g a a g a a a a a t t c a a t g t c a t c a
 a t a t t g a t t g a t c c c a g a g a g a t c a g a g a t a t c a a a c a
 a g a a g a a t c a a t t c t t a t g a a a a a a t g t g t t a g a t g a a
 g t a g c a a a t g c t a a a c a c a a g a a a a a a a g g g t a a g c t a a a a c
 c t g a a c a a t t g a c t t g t a t g c c a t a t c c t t t g a t c a g t t
 c c a t g a c a g c c a t c g c t a c a t a g a a c a c a t t a a c t c t a c a a
 c c t g a a a a c a g g a g c a c t c a a t c t c a t t g a t c c a a t a c a t g
 a g t t c a a a g c t c t c a c a a a c a c a g a a a a c a g c c a c g g a a g t
 g g a c a t t a a g a t g a a a a t t c a g c a a t g a a g t c t t c c g a t t
 g c a t c a g c t t g t a t g a a t t c a c g c a c c a a t g g c a c c a t c c
 a t t t g g a g t c a a g g a c a a a c c c a t g g a g a a a t t g t t g g
 t g t g a a a a t c a c c a g t a a g g c t g c c t t c a t t g a c c a c t t c
 a a t g t a a t g a t c a a a a a g t a t t t g a a g a a a a g t g a g a g a t c a
 a t g a a g c c a a a g a a g t g t a t t c g g g a g c c a a g g t t t g t g g a
 a g t c c t t c t g c a g a a c a a a t a c a c c a t c t g a c a g a t t t g t c
 a t t g a a g t t g a t a c t a t t c c a a a a c a c t c t a t a t g t a a t g
 a t a a g t a t t c t a c a t t c a g a t g c a a a a t t t g t a a a g a t a a
 a a t a t g g a a a c a a a a c c a a a a a t c t t t c a c t g t t t g t a a g a
 g a a g g g g c t a g c t c t a g g g a t a t c c t g g c c a a t t c c a a g c
 a a c g g g a t g t a g a t t t c a a g g c a t t t t a c a a a a a t t t a a a
 g t c a c t g g g t a g c a t c t a g a a a a a g a g g g c t g a a g a a g a g a t
 g g a a t g a a g g c a a t g a a g a a g g g a g a g t g a a g g g a c t a a a g c
 t g g t t a a a c t t c t a c a g g a a a c c g g a g a c t c a c t g g a t a a

10

20

30

40

50

t t c a t a c t a t g a c t g g t a c a t t c t t g t a a c a a a a t a a a t g c
c a t c c a a a c c a a a a t a a a a g c a c t t a g a t t t t t a a a a g a a a a
t t a a a t g g t t g c t g t g t t g g a g t t t g a t c c t g a a t c t a t
g a t c a a t g g a g t g g t c a a a g c t t a c a a a g a a a g t c g g g t g
g c a a a c c t t c a c t t c c a a a t c a a t a t g a a g a c a a g a c a a
c t a a c a t g t g g g a g a a g a t t t c t a c t c t t a a t c t t a c c a
a c a g c c c a g c t g g a t t t c t g c a a c g g c a g a t c a g a c c t g
a a a a g c g a g a c a t a a a c c t c t a g a a c c a c a t t a t g g c
a g a g a g a a a g a g c t t c a g a a g t c a g g a a a c t a a t t t a t t
t c t c a c a g a t g a a a a t a a t a a t g a c a a g a g g a a a a t t t t g 10
g t a g t g t t c t a t t a c t c t c t t c a g t g g a a a g c c c a g g a g
a t c c a c t c a t t g a a a c t t t c t g g g c t t t c t a t c a a g c t c t
c a a a g g a a t g g a a a a a t a t g t t g t a t c t c t g t a a a c t c a
c a t a t t a t c a a c g a t g g a a a g a t c t a c t a c a a a c a a g a a
t g a a g a t g g a a g a t g a a c t a a c a a a c c a c a g t a t t c c a c
t t a a a t a t a g a a c t g g t a a a c a g c a c t a t c c t t a a a c t a
a a a t c g g t g a c t c g g t c a t c a a g a a g g t t t g c c c g c c c
g t g g a t c t t c t t c a g t t a t c c t a g a g a a a a a g a a a g a g g a
t g t c t t g a c t g c a c t g g a a a t c c t c t g t g a a a a t g a g t g t
a c a g a g a c a g a c a t c g a g a a a g a c a a a t c t a a a t t c c t g g 20
a g t t t a a g a a a t c a a a a g a a g a a c a c t t t a t c g a g g t g g
c a a a g t a t c c t g g t g g a a c t t c t a t t t t c t t c t g a a a a c
t a t t c t t c a g a t t t g t t a a a a g g g a c a g t t a t g a a a a g c
t t a a a g a t t a a t a c a c t g c t g g g c a g a g t c t c c t a a a c c
a a t a t t g c a a a a a t c a t c a a t c t t a t c a t c a t c c a g g c
t g t g g a g g t a c c a c a c t g g c t a t g c a t g t t c t c t g g g a c t
t a a a g a a a a a c t t c a g a t g t g c t g t g t t a a a a a a c a a g a c
a a c t g a t t t g c a g a a a t t g c a g a g c a a g t g a t c a a t c t g
g t c a c c t a t a g g g c a a a g a g c c a t c a g g a t t a c a t t c c t g
t g c t t c t c c t t g t g g a t g a t t t g a a g a a c a a g a a a a t g t 30
c t a c t t t c t a c a a a a t g c c a t c c a t t c c g t t t a g c a g a a
a a g g a t t t g c g a t a t g a a a a a a c a t t g g t a a t t a t c t t a a
a c t g c a t g a g a t c c c g g a a t c c a g a t g a a a a g t g c a a a a t
g g c a g a c a g t a t t g c a c t a a a t t a c c a a c t t t c t t c c a a g
g a a c a a a a g g c t t t g g t g c c a a a c t g a a g g a a a t t g a a a
a g c a g c a c a a g a a c t g t g a a a a c t t t t a t t c c t t c a t g a t
c a t g a a a a g c a a t t t g a t g a a a c a t a t a t a g a a a a a t g t a
g t c a g g a a t a t c c t a a a a g g a c a g g a t g t g a c a g c a a g g
a a g c a c a a c t c a t t c c t t c c t g g c t t a c t c a g c t c t t a
t g t t a c t g a c t c t a c a a t t t c a g t t t c a c a g t g t g a a a a t
t t t t t g g g a a t c a t a t a c a c t a g t a c a c c c t g g g a a c c t g 40
a a a g c t t a g a a g a c a a g a g a t g g g a a c t t a t t c t a c a c t c t
a a t a a a a a c a g a a g t t g c a g a a t a t g g g a g a t a c a c a g g t
g t g c g t a t c a t t c a c c c t c t g a t t g c c c t g t a c t g t c t a a
a a g a a c t g g a a a g a a g c t a t c a c t t g g a t a a a t g t c a a a t
t g c a t t g a a t a t a t a g a a g a g a a t t t a t t c t a t g a t t c t
g g a a t a g g a a g a g a c a a a t t t c a a c a t g a t g t t c a a a c t c
t t c t g c t t a c a a g a c a g c g c a a g g t g t a t g g a g a t g a a a c
a g a c a c t c t g t t t c c c c a t t a a t g g a a g c t t t a c a g a a t
a a a g a c a t t g a a a a g g t c t t g a g t g c a g g a a g t a g a c g a t 50

t c c c a c a a a a t g c a t t c a t t g t c a a g c c t t a g c a a g a c a
 t t t c t a c a t t a a a g a g a a g g a c t t a a c a c a g c t c t g g a c
 t g g g c a c g t c a g g c c a a a a t g a a a g c a c c t a a a a a t t c c t
 a t a t t c a g a t a c a c t a g g t c a a g t c t a c a a a a g t g a a a t
 c a a a t g g t g g t g g a t g g g a a c a a a a a c t g t a g g a g c a t t
 a c t g t t a a t g a c c t a a c a c a t c t c c t a g a a g c t g c g g a a a
 a a g c c t c a a g a g c t t c a a a g a a t c c c a a a g g c a a a c t g a
 t a g t a a a a a c t a t g a a a a c c g a g a a c t g g t c a c c a c a g a a g
 t c c c a g a g a c g a t a t g a c a t g t a t a a c a c a g c t t g t t c t
 t g g g t g a a a a t a g a a g t t g g t c t t a c a c t a t c c a g a t t c t
 t c a g c t c a c t c c c t t t c c a c a a a g a a a a t g a a t t a t c c
 a a a a a a c a t a t g g t g c a a t t t a t c a g g a a a g t g g a c c a
 t t c c t c c t g a t c c c a g a a a t g a a t g t t a t t g g c t c t t a g
 c a a g t t c a c a t c c c a c c t a a a a a t t t a c a a t c a g a t c t g
 a a a a g g t g c t t g a c t t t t a t t g a t t a t g g t t c t t c
 t g a a a a a t g a g g t a t a c c c a a a a a g a a a a t t g c a g a a a t c a t
 g t t a a g c a a g a a g t c a g t c g t t g t t c a g g a a a t a c a c a
 g a a c t t t c t g t c a t t g g a t c c a t g t c t a t t a c a a a g t a
 a a g a g a g t c a a t t a c t c c a g g a g g a a a t t g c a g g a a a a a
 g c t a g a a g c t c t g a g g c a g a t a g g t t t g c t g g a c t c t t g
 g a a t a t c t t a a t c c a a a c t a c a a a g a g a t g c t a c c a c c a t g g
 a a a g t a t a g t g a a t g a a t a t g c c t t c c t a c t g c a g c a a a a
 c t c a a a a a a g c c c a t g a c a a a t g a g a a a c a a a a t t c c a t t
 t t g g c c a a c a c t t c t g a g t t g t c t a a a g c c c a a c t c c a
 a g t t a a t t c a a c c a c t t a c c a c g c t a a a a a a a c a a c t c c g
 a g a g g t c t t g c a a t t t g t a g g a c t a a g t c a t c a a t a t c c a
 g g t c c t t a t t c t t g g c c t g c c t c c t g t t c t g g c c a g a a a
 a t c a a g a g c t a g a t c a a g a t t c c a a a a c t a a t a g a a a a g t a
 t g t t t c a t c c t t a a a t a g a t c c t t c a g g g g a c a g t a c a a g
 c g c a t g t g c a g g t c c a a g c a g g c a a g c a c a c t t t c t a t c
 t g g g c a a a a g g a a g g g t c t a a a c a g t a t t g t t c a c a a g g c
 c a a a a t a g a g c a g t a c t t t g a t a a a g c a c a a a a t a c a a a t
 t c c c t c t g g c a c a g t g g g g a t g t g t g g a a a a a a a a a t g a a g
 t c a a a g a c c t c c t g c g t c g t c t a a c t g g t c a g g c t g a a g g
 c a a g c t a a t c t c t g t a g a a t a t g g a a c a g a g g a a a a a a t
 a a a a t a c c a g t a a t a t c t g t t a t t c a g g t c c a c t c a g a a
 g t g g t a g g a a c a t a g a a a g a g t g t c t t t c t a c c t a g g a t t
 t t c c a t t g a a g g c c c t c t g g c a t a t g a t a t a g a a g t a a t t
 t a a g a c a a t a c a c c t g t a g t t c a a a t a c g t t t a t t a
 t a t c t t t a t g a t t t a t t c t c t c t c t a t t c t c a t g g c a
 c t t t c a t a a c a t t a t g g c t a a c c t c t a a t t a c a g a t t t g
 c t t t t g c c t c c c t g a a t g a a t t a c a a g c c t t t t a a g a t a
 t g a a a a t a t g c c t a c c c g c a g a g c t t g g c a c a a a g t g g a g t
 c a a t c t t t a a t g t t t a a a a t a t g c a t t t c a g a c t c a a a
 t a a t t a a g a g t t c a t t g a t a t c c a c t g g t c a c a t c a
 a c t g t c t a a g g g c a a t a a a a t c t g t g t t a a a c t c a a t t g
 c t t t t a a g t t t c t a a a a t t a t t c t c a c t g t g a c a g c
 a a a g a t t a a a a t a a g a t g a a t g t a a a a a g a g a a a g c t t a t t
 g g a c t c a a a c c c a c a g a t c c a c a c c a g a g t t c t a t t a c c
 t c a t c t g g t a t c a a a a a c t t a t g t g g a a g g t a a a a t a
 10
 20
 30
 40
 50

【 0 0 6 5 】

本開示は、POISE（インターフェロンシグネチャー - 発現のプロファイル）を利用してIFN-I型インターフェロン(IFN-I)シグネチャーを検出する新しい手段、及びPOISEの方法及び使用を提供する。本開示は、少なくとも部分的に、本明細書で開発された発現閾値を利用して、対象におけるベースラインと上昇したIFN-Iシグネチャーとの間で差動するために使用することができる10の遺伝子からなる遺伝子シグネチャーの同定に基づいている。開発されたIFN-Iシグネチャーは、IFN-Iの下流活性化を評価すること、ベースライン及び投与後のIFN-Iシグネチャーを評価することによって投与されたIFN-Iアゴニスト又はアンタゴニストの治療有効性を評価すること、上昇したIFN-Iシグネチャーに基づいて発症前又は発症早期疾患を有する臨床的に無症候性の対象を同定することの、又は上昇したIFN-Iシグネチャーを有するか若しくは有する疑いのある対象を診断及び処置する方法等の広範囲の適用において利用し得る。

【 0 0 6 6 】

本開示は、上昇したIFN- γ シグネチャーを有する患者を高い信頼性で特定するという課題に対する解決策を提供し、これは、IFN- γ 阻害剤療法による有意な有効性を達成するための成功的確率を大幅に高め得ると同時に、そのような療法から効果を得ることができない患者への曝露も最小限に抑え得る。本開示はまた、全臨床症状の発症前に、IFN- γ 阻害剤療法から効果を得るであろう対象の早期検出及び同定の課題に対する解決策も提供する。本開示はまた、IFN- γ タンパク質上昇を直接検出する能力の前の、IFN- γ シグネチャーの好感度検出を提供し、これは、IFN- γ 媒介性疾患有する早期発症及び発症前の患者における治療的及び予防的介入を促進し得る。

【 0 0 6 7 】

自己免疫及び慢性炎症性疾患は、身体内に通常及び／又は慢性的に存在する物質及び組織を標的とする身体の異常な免疫応答を伴い、病理学的症状の発症をもたらす。比較的一般的な自己免疫及び慢性炎症性疾患の例としては、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、関節リウマチ（RA）、乾癐性関節炎（PA）及びシェーレン症候群（SS）が挙げられる。

[0 0 6 8]

多くの自己免疫及び慢性炎症性疾患は、臨床的に観察可能な症状に実質的に先行する発症を示すと広く考えられている。重要なことに、バイオマーカープロファイルの変化は、典型的には、この事象力スケードにおいて早期に生じ、したがって、疾患発症前のこの進行の検出を可能にし得る。例えば、IFN- β は、前臨床SLEで上昇していることが報告されている (Luet al., J Autoimmun 74: 182-93, 2013).

16)。

【0069】

多くの自己免疫及び慢性炎症性疾患は、IFN-I誘導性転写物（すなわち、IFN-Iシグネチャー）の上方調節によって特徴付けられるが、患者におけるIFN-Iシグネチャーの程度及び存在は、不均一である。例えば、成人SLE患者のおよそ半分は、血液及び/又は組織中のIFN-I誘導性転写物の上方調節を示す(Baechler et al., Proc Natl Acad Sci U S A 100:2610-15, 2003; Bennett et al., J Exp Med 197:711-23, 2003; Dallla et al., Annals of the Rheumatic Diseases 64:1692-97, 2005)。10

【0070】

多くの治療薬は、自己免疫及び慢性炎症性疾患に罹患している患者を処置するために有効であることが知られており、これらの薬剤の治療効果の少なくとも一部は、IFN-I産生又はIFN-Iに対する応答を減少させる薬剤の能力に起因すると考えられる。しかしながら、これらの薬の治療及びIFN-I産生調節効果は、主に、IFN-I過剰産生を含む自己免疫及び慢性炎症性疾患の臨床症状を既に提示している患者において観察されている。

【0071】

例えば、中度ー重度のSLE患者の第2相試験において、アニフロルマブ（抗IFN受容体鎖1抗体）は、複数の臨床エンドポイントにわたって疾患予後を改善した(Furie et al., Arthritis & Rheumatology, 69:376~86, 2017)が、この試験からのデータの事後分析は、IFN-Iシグネチャーの高いベースライン発現を有する患者の方が低いシグネチャーを有する患者よりも有効性応答が大きかったことを示した。20

【0072】

したがって、上昇したIFN-Iシグネチャーを有する患者を同定する能力は、IFN-I調節療法による有意な有効性を達成するための成功の確率を大幅に増加させる一方で、そのような治療から効果を得ることができない患者への曝露も最小限に抑え得る。

【0073】

本開示は、IFN-I阻害剤による処置に応答性であるI型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患を有する対象を診断及び処置する方法であって：30

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象をIFN-I阻害剤による処置に応答性であるIFN-I媒介性疾患を有すると診断することと；40

IFN-I阻害剤による処置に応答性であると診断された対象にIFN-I阻害剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0074】

本開示はまた、IFN-I阻害剤を有するI型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患を有することが疑われる対象を処置する方法であって、

対象が上昇したIFN-Iシグネチャーを有することを、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすることと；50

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象が上昇したI F N - I シグネチャーを有すると判定することによって判定することと；

I F N - I 媒介性疾患を処置するために、上昇したI F N - I シグネチャーを有すると判定された対象にI F N - I 阻害剤を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 7 5 】

本開示はまた、対象における上昇したI型インターフェロン(I F N - I)シグネチャーを検出する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象が上昇したI F N - I シグネチャーを有すると判定することを含む方法を提供する。

【 0 0 7 6 】

本開示はまた、対象におけるベースラインI型インターフェロン(I F N - I)シグネチャーを検出する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値未満である場合、対象におけるベースラインI F N - I シグネチャーを検出することを含む、方法を提供する。

【 0 0 7 7 】

本開示はまた、上昇したI型インターフェロン(I F N - I)シグネチャーを有する対象を同定する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合に、上昇したI F N - I シグネチャーを有する対象を同定することとを含む、方法を提供する。

【 0 0 7 8 】

本開示はまた、I型インターフェロン(I F N - I)媒介性疾患有する対象が、I F N - I 阻害剤による処置に応答性であるかどうかを決定し、対象を処置するかどうかを決定する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の遺伝子発現をア

10

20

30

40

50

ッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

I F N - I 媒介性疾患を有する対象を、組み合わされた発現値が閾値以上である場合、I F N - I 阻害剤による処置に応答性であると診断すること、又は、I F N - I 媒介性疾患を有する対象を、組み合わされた発現値が閾値未満である場合、I F N - I 阻害剤による処置に非応答性であると診断することと；

I F N - I 阻害剤による処置に対して応答性であると診断された対象にI F N - I 阻害剤を投与すること、又は、I F N - I 阻害剤による処置に対して非応答性であると診断された対象にI F N - I 阻害剤を投与することを控えることを含む、方法を提供する。10

【 0 0 7 9 】

本開示はまた、対象がI F N - I 媒介性疾患を有することを予測及び／又は診断するための i n v i t r o 方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；20

組み合わされた発現値が閾値以上である場合に、対象がI F N - I 媒介性疾患を有することを予測及び／又は診断することと；を含む、方法を提供する。

【 0 0 8 0 】

本開示はまた、臨床試験においてプラセボ効果を低減する方法であって、

臨床試験に登録されていると考えられる対象からの生体試料を提供し；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8、E I F 2 A K 2、H E R C 5、I F I 4 4、I F I 4 4 L、I F I 6、I R F 7、P A R P 9、P L S C R 1 及びS A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；30

組み合わされた発現値が閾値以上である場合に対象を臨床試験に登録し、組み合わされた発現値が閾値未満である場合、対象を臨床試験に登録することを控え、それによってプラセボ効果を低減することを含む、方法を提供する。

【 0 0 8 1 】

実施例に記載の臨床試験では、プラセボ応答は観察されなかった。いずれの特定の理論に縛られることを望むものではないが、観察により、ベースラインにおいて高いI F N - I シグネチャーを有するS L E 対象が、臨床試験 (trila) の間にプラセボ対象が受け続ける標準的な治療療法に応答性が低いことを示唆する。したがって、ベースラインにおいてI F N - I シグネチャーの上昇を有する参加者を濃縮することが、S L E 試験におけるプラセボ応答を最小化するための戦略であり得る。40

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態において、対象は、I F N - I 媒介性疾患を有する。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態において、対象は、I F N - I 媒介性疾患の家族歴を有する。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態において、対象は、I F N - I 媒介性疾患の 1 つ以上の臨床症状を有するが、I F N - I 阻害剤による処置に適格ではない。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態において、対象は、自己免疫疾患を有する。

【0086】

いくつかの実施形態では、対象は、癌を有する。

【0087】

いくつかの実施形態において、対象は、癌治療薬で処置されている。

【0088】

いくつかの実施形態において、対象は、感染性疾患を有する。

【0089】

いくつかの実施形態において、対象は、感染性疾患に対する薬物で処置されている。

【0090】

本開示はまた、IFN-I阻害剤により、I型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患を有することが疑われるか又は有する対象を処置する方法であって、

対象が上昇したIFN-Iシグネチャーを有することを、

対象から生体試料を得ること；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすること；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの組み合わされた発現値を決定すること；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象が上昇したIFN-Iシグネチャーを有すると判定することによって判定することと；

IFN-I媒介性疾患を処置するために、上昇したIFN-Iシグネチャーを有すると判定された対象にIFN-I阻害剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0091】

本開示はまた、IFN-I阻害剤による処置に応答性であるI型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患を有する対象を診断及び処置する方法であって、

I型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患を有することが疑われるか又は有する対象から生体試料を得ること；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすること；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの組み合わされた発現値を決定すること；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象をIFN-I媒介性疾患を用いて診断することと、

治療有効量のIFN-I阻害剤を対象に投与することによって、IFN-I媒介性疾患を有することが疑われるか又は有する対象を処置することを含む、方法を提供する。

【0092】

本開示はまた、IFN-I阻害剤で処置するためのI型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患を有する対象の応答を予測する方法であって、

対象からの生体試料を提供すること；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすること；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの組み合わされた発現値を決定すること；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合に対象をレスポンダーと予測し、組み合わさ

10

20

30

40

50

れた発現値が閾値未満である場合に対象をレスポンダーと予測することを含む、方法を提供する。

【0093】

本開示はまた、IFN-I阻害剤による処置に応答性であるI型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患を有する対象を処置する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと;

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすることと;

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの組み合わされた発現値を決定することと;

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象をIFN-I阻害剤で処置することと、を含む、方法を提供する。

【0094】

本開示はまた、I型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患を有する対象が、IFN-I阻害剤による処置に応答性であるかどうかを決定し、対象を処置するかどうかを決定する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと;

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすることと;

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの組み合わされた発現値を決定することと;

IFN-I媒介性疾患を有する対象を、組み合わされた発現値が閾値以上である場合、IFN-I阻害剤による処置に応答性であると診断すること、又は、IFN-I媒介性疾患有する対象を、組み合わされた発現値が閾値未満である場合、IFN-I阻害剤による処置に非応答性であると診断することと;

IFN-I阻害剤による処置に対して応答性であると診断された対象にIFN-I阻害剤を投与すること、又は、IFN-I阻害剤による処置に対して非応答性であると診断された対象にIFN-I阻害剤を投与することを控えることを含む、方法を提供する。

【0095】

本開示はまた、IFN-I阻害剤を用いて対象を処置する方法であって、ここで、IFN-I阻害剤による処置に応答性であるI型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患有し、

対象からの生体試料を提供することと;

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすることと;

以下、

遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの正規化された閾値サイクル(CT)値の合計(SUM CT);

遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9L(SUM log₂(2^{-ddCT}))の1つ以上の健常対照から得られた生体試料との間の正規化された差次の発現のlog₂倍率変化の合計;並びに/又は

式Iに従って計算されたPOISEスコア:

POISEスコア = 70 - | 43.7251664 - SUM log₂(2^{-ddCT}) |

10

20

30

40

50

| (式I) ; 又はそれらの任意の組み合わせを判定し ;

SUM CTが閾値SUM CT値57.474以上である場合、SUM log2(2[^]-ddCT)値が閾値SUM log2(2[^]-ddCT)値8.725以上である場合、又はPOISEスコアが閾値POISEスコア35以上である場合に、IFN-I媒介性疾患を有する対象をIFN-I阻害剤で処置するステップを含み、あるいはそれらの任意の組み合わせである。

【0096】

本開示はまた、IFN-I阻害剤で処置するためのI型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患を有する対象の応答を予測する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

10

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすることと；

以下、

遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの正規化された閾値サイクル(CT)値の合計(SUM CT)；

遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9L(SUM log2(2[^]-ddCT))の1つ以上の健常対照から得られた生体試料との間の正規化された差次の発現のlog2倍率変化の合計；並びに／又は

20

式Iに従って計算されたPOISEスコア：

POISEスコア = 70 - | 43.7251664 - SUM log2(2[^]-ddCT) | (式I) ; 又はそれらの任意の組み合わせを判定し；

SUM CTが57.474の閾値SUM CT値以上であるときに対象をレスポンダーとして予測することは、SUM log2(2[^]-ddCT)値が8.725の閾値SUM log2(2[^]-ddCT)値以上である場合、又はPOISEが35の閾値POISEスコア以上であることを含む、あるいはそれらの任意の組み合わせである。

【0097】

本開示はまた、それぞれ配列番号11、12、13、14、15及び16の重鎖可変領域1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、軽鎖可変領域1(LCDR1)、LCDR2及びLCDR3、例えば配列番号17の重鎖可変領域(VH)及び配列番号18の軽鎖可変領域(VL)、例えば配列番号19の重鎖(HC)及び配列番号20の軽鎖(LC)を含むI型インターフェロンに結合するアンタゴニスト抗体で対象を処置する方法であって、ここで、対象が、抗体による処置に対して応答性であるI型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患を有し、方法が、

30

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすることと；

40

以下、

遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの正規化された閾値サイクル(CT)値の合計(SUM CT)；

生体試料と遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの1つ以上の健常対照から得られた生体試料との間の正規化された差次の発現のlog2倍率変化の合計(SUM log2(2[^]-ddCT))；並びに／又は

式Iに従って計算されたPOISEスコア：

POISEスコア = 70 - | 43.7251664 - SUM log2(2[^]-ddCT) |

50

| (式I) ; 又はそれらの任意の組み合わせを判定し ;

SUM CTが閾値SUM CT値57.474以上である場合、SUM log₂(2[^]-ddCT)値が閾値SUM log₂(2[^]-ddCT)値8.725以上である場合、又はPOISEスコアが閾値POISEスコア35以上である場合に、IFN-I媒介性疾患を有する対象をIFN-I阻害剤で処置するステップを含み、あるいはそれらの任意の組み合わせである。

【0098】

本開示はまた、それぞれ配列番号11、12、13、14、15及び16の重鎖可変領域1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、軽鎖可変領域1(LCDR1)、LCDR2及びLCDR3、例えば配列番号17の重鎖可変領域(VH)及び配列番号18の軽鎖可変領域 VL)、例えば配列番号19の重鎖(HC)及び配列番号20の軽鎖(LC)を含むI型インターフェロンに結合するアンタゴニスト抗体で対象を処置する方法であって、ここで、対象が、抗体による処置に対して応答性であるI型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患を有し、方法は、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすることと；

以下、

遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの正規化された閾値サイクル(CT)値の合計(SUM CT)；

遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9L(SUM log₂(2[^]-ddCT))の1つ以上の健常対照から得られた生体試料との間の正規化された差次の発現のlog₂倍率変化の合計；並びに / 又は

式Iに従って計算されたPOISEスコア：

POISEスコア = 70 - | 43.7251664 - SUM log₂(2[^]-ddCT) | (式I) ; 又はそれらの任意の組み合わせを判定し；

SUM CTが閾値SUM CT値57.474以上である場合、SUM log₂(2[^]-ddCT)値が閾値SUM log₂(2[^]-ddCT)値8.725以上である場合、又はPOISEスコアが閾値POISEスコア35以上である場合に、対象をレスポンダ-と予測するステップを含む、あるいはそれらの任意の組み合わせである。

【0099】

いくつかの実施形態において、本開示の方法は、遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現を、対照遺伝子の発現レベルに正規化するステップを含む。

【0100】

いくつかの実施形態に置いて、対照遺伝子はハウスキーピング遺伝子である。

【0101】

いくつかの実施形態において、ハウスキーピング遺伝子は、B2M、TFR、YWHAZ、RPLO、18S、GUSB、UBC、TBP、GAPDH、PPIA、POLR2A、ACTB、PGK1、HPRT1、IPO8又はHMBSである。

【0102】

いくつかの実施形態において、ハウスキーピング遺伝子は、ACTB、B2M及びGAPDHを含む。

【0103】

いくつかの実施形態において、組み合わされた発現値が、遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PL

10

20

30

40

50

S C R 1 及び S A M D 9 L の正規化された閾値サイクル (C T) 値の合計 (S U M C T) である。

【 0 1 0 4 】

いくつかの実施形態において、閾値は 5 7 . 4 7 4 の S U M C T である。

【 0 1 0 5 】

いくつかの実施形態において、組み合わされた発現値が、遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L のうちの 1 つ以上の、生体試料と健常対照から得られた生体試料との間の正規化された差次的発現の log 2 倍率変化の合計 (S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T)) である。 10

【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態において、閾値は、 8 . 7 2 5 の S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T) である。

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態において、組み合わされた発現値が、式 I :

P O I S E スコア = 7 0 - | 4 3 . 7 2 5 1 6 6 4 - S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T) | (式 I) の P O I S E スコアである。 20

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態において、参照値は、 3 0 ~ 4 0 の P O I S E スコアである。

【 0 1 0 9 】

いくつかの実施形態において、参照値は、 3 5 の P O I S E スコアである。

【 0 1 1 0 】

いくつかの実施形態において、上昇した I F N - I シグネチャーを検出する感度及び偽陽性率は、それぞれ約 9 0 % 約 1 5 % である。

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施形態において、上昇した I F N - I シグネチャーを検出する感度及び偽陽性率は、それぞれ約 8 2 % 約 1 0 % である。 30

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態において、上昇した I F N - I シグネチャーを検出する感度及び偽陽性率は、それぞれ約 9 8 % 約 3 0 % である。

【 0 1 1 3 】

本開示はまた、 I F N - I 阻害剤による処置に応答性である I 型インターフェロン (I F N - I 媒介性疾患を有する対象を診断及び処置する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

以下、

遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の正規化された閾値サイクル (C T) 値の合計 (S U M C T) ; 40

生体試料と、健常対照から得られた生体試料との間の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の 1 つ以上の正規化された差次的発現の log 2 倍率変化の合計 (S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T)) ; 又は

式 I に従って計算された P O I S E スコア :

P O I S E スコア = 7 0 - | 4 3 . 7 2 5 1 6 6 4 - S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T) | (式 I) ; 又はそれらの任意の組み合わせを判定し；

S U M C T が閾値 S U M C T 値 5 7 . 4 7 4 以上である場合、 S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T) 値が閾値 S U M l o g 2 (2 ^ - d d C T) 値 8 . 7 2 5 以上である場合、 50

又は P O I S E スコアが閾値 P O I S E スコア 3 5 以上である場合に、又はそれらの任意の組み合わせである場合に、対象を I F N - I 阻害剤による処置に応答性である I F N - I 媒介性疾患を有すると診断し、

I F N - I 阻害剤による処置に応答性であると診断された対象に I F N - I 阻害剤を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 1 1 4 】

いくつかの実施形態において、生体試料が、血液試料又は組織試料である。

【 0 1 1 5 】

いくつかの実施形態において、遺伝子発現が、定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (q P C R) 又はマイクロアレイ、又はその両方を使用してアッセイされる。

10

【 0 1 1 6 】

いくつかの実施形態において、遺伝子発現が、m R N A レベルで測定される。

【 0 1 1 7 】

いくつかの実施形態において、遺伝子発現が、対象が I F N - I 阻害剤を投与された 1 日以上後に測定される。

【 0 1 1 8 】

いくつかの実施形態において、遺伝子発現が、対象が I F N - I 阻害剤を投与された、 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1

【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態において、遺伝子発現が、対象が最初に I F N - I 阻害剤を投与された 1 日以上後に測定される。

20

【 0 1 2 0 】

いくつかの実施形態において、遺伝子発現が、対象が最初に I F N - I 阻害剤を投与された、 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1
7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 , 2 1 , 2 2 , 2 3 , 2 4 , 2 5 , 2 6 , 2 7 , 2 8 , 2 9 , 3 0
, 3 1 , 3 2 , 3 3 , 3 4 , 3 5 , 3 6 , 3 7 , 3 8 , 3 9 , 4 0 , 4 1 , 4 2 , 4 3 ,
4 4 , 4 5 , 4 6 , 4 7 , 4 8 , 4 9 , 5 0 , 5 1 , 5 2 , 5 3 , 5 4 , 5 5 , 5 6 , 5
7 , 5 8 , 5 9 , 6 0 , 6 1 , 6 2 , 6 3 , 6 4 , 6 5 , 6 6 , 6 7 , 6 8 , 6 9 , 7 0
, 7 1 , 7 2 , 7 3 , 7 4 , 7 5 , 7 6 , 7 7 , 7 8 , 7 9 , 8 0 , 8 1 , 8 2 , 8 3 ,
8 4 , 8 5 , 8 6 , 8 7 , 8 8 , 8 9 , 9 0 , 9 1 , 9 2 , 9 3 , 9 4 , 9 5 , 9 6 , 9
7 , 9 8 , 9 9 , 1 0 0 後に測定される。

30

【 0 1 2 1 】

いくつかの実施形態において、I F N - I 媒介性疾患が、S L E 、 I 型糖尿病、乾癬、原発性シェーグレン病、全身性硬化症、関節リウマチ、移植拒絶反応、皮膚筋炎、多発性筋炎、エカルディ・グティエール症候群、乳児期発症の S t i n g 関連血管障害 (S A V I) 、又は脂肪異栄養症及び高温症候群を伴う慢性非定型好中球性皮膚症 (C A N D L E) である。

【 0 1 2 2 】

いくつかの実施形態において、I F N - I 媒介性疾患は S L E である。いくつかの実施形態において、I F N - I 媒介性疾患は I 型糖尿病である。いくつかの実施形態において、I F N - I 媒介性疾患は原発性シェーグレン病である。いくつかの実施形態において、I F N - I 媒介性疾患は全身性硬化症である。いくつかの実施形態において、I F N - I 媒介性疾患は関節リウマチである。いくつかの実施形態において、I F N - I 媒介性疾患は皮膚筋炎である。いくつかの実施形態において、I F N - I 媒介性疾患は多発性筋炎である。いくつかの実施形態において、I F N - I 媒介性疾患は、エカルディ・グティエール症候群である。いくつかの実施形態では、I F N - I 媒介性疾患は、乳児期発症の S t i n g 関連血管障害 (S A V I) である。いくつかの実施形態において、I F N - I 媒介性疾患は、脂肪異栄養症及び高温症候群を伴う慢性非定型好中球性皮膚症 (C A N D L E) である。

40

【 0 1 2 3 】

50

いくつかの実施形態において、SLEは、ループス腎炎、皮膚ループス又は中枢神経系(CNS)症状を伴うループスである。

【0124】

いくつかの実施形態において、IFN-I阻害剤は、IFNARとのIFN-Iの相互作用を遮断する分子であり、I型インターフェロンに結合するアンタゴニスト抗体、IFNARに結合するアンタゴニスト抗体、Tyk2、Jak1、TLR3、TLR7、TLR8、TLR9、STINGの阻害剤、又は形質細胞様樹状細胞のモジュレーター又は枯渴剤、又は核酸を分解する剤である。

【0125】

いくつかの実施形態において、I型インターフェロンは、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、IFN- δ 、又はIFN- ϵ である。
10

【0126】

いくつかの実施形態において、形質細胞様樹状細胞のモジュレーター又は枯渴剤は、BDCA2、CD123又はILT7/Fc γ RI複合体に結合する抗体である。

【0127】

いくつかの実施形態において、抗BDCA2抗体は、B1IB059である。

【0128】

いくつかの実施形態において、抗CD123抗体は、SL-501、SL-101、IMGN-632、IM-23、CSL-362(タラコツズマブ)、又はSM-401である。
20

【0129】

いくつかの実施形態において、抗ILT7抗体は、例えばMED17734である。

【0130】

いくつかの実施形態において、核酸を分解する剤は組換えヌクレアーゼである。

【0131】

いくつかの実施形態において、IFN-Iに結合するアンタゴニスト抗体が、配列番号11の重鎖可変領域1(HCDR1)、配列番号12のHCDR2、配列番号13のHCDR3、配列番号14の軽鎖可変領域1(LCDR1)、アミノ酸配列GASを含むLCDR2、及び配列番号16のLCDR3；
配列番号17の重鎖可変領域(VH)及び配列番号18の軽鎖可変領域(VL)、又は配列番号19の重鎖(HC)及び配列番号20の軽鎖(LC)、又はその任意の組み合わせを含む。GASは、周知のように、アミノ酸グリシン、アラニン及びセリンを指す。
30

【0132】

いくつかの実施形態において、IFN-Iに結合するアンタゴニスト抗体が、約10mg/kgの用量で投与される。

【0133】

いくつかの実施形態において、IFN-Iに結合するアンタゴニスト抗体が、2週間毎に1回、約10mg/kgの用量で投与される。

【0134】

いくつかの実施形態において、IFN-Iに結合するアンタゴニスト抗体が、PF06823859である。
40

【0135】

いくつかの実施形態において、IFN-Iに結合するアンタゴニスト抗体が、AGS-009である。

【0136】

いくつかの実施形態において、IFN-Iに結合するアンタゴニスト抗体が、ロタリズマブである。

【0137】

いくつかの実施形態において、IFNARに結合するアンタゴニスト抗体が、それぞれ配列番号21、22、23、24、25及び26の重鎖可変領域1(HCDR1)
50

)、H C D R 2、H C D R 3、軽鎖可変領域1(L C D R 1)、L C D R 2及びL C D R 3;

配列番号27の重鎖可変領域(V H)及び配列番号28の軽鎖可変領域(V L)、並びに/
又は

配列番号29の重鎖(H C)及び配列番号30の軽鎖(L C)を含む。(アニフロルマブ)
)。

【0 1 3 8】

H C D R 1(配列番号11)

G Y S F T S Y W

H C D R 2(配列番号12)

I D P S D S D T

H C D R 3(配列番号13)

A R H P G L N W A P D F D Y

L C D R 1(配列番号14)

Q S I D N S Y

L C D R 2

G A S

L C D R 3(配列番号16)

Q Q G Y D F P L T

配列番号17

E V Q L V Q S G A E V K K P G E S L K I S C K G S G Y S F T S Y W I G W V R Q M
P G K G L E W M G I I D P S D S D T R Y S P S F Q G Q V T I S A D K S I S T A Y
L Q W S S L K A S D T A M Y Y C A R H P G L N W A P D F D Y W G Q G T L V T V S
S

配列番号18

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I D N S Y L N W Y Q Q K
P G K A P K L L I Y G A S S L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q
P E D F A T Y Y C Q Q G Y D F P L T F G Q G T K V E I K

配列番号19

E V Q L V Q S G A E V K K P G E S L K I S C K G S G Y S F T S Y W I G W V R Q M
P G K G L E W M G I I D P S D S D T R Y S P S F Q G Q V T I S A D K S I S T A Y
L Q W S S L K A S D T A M Y Y C A R H P G L N W A P D F D Y W G Q G T L V T V S
S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G
G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N
W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G
K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D
E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P
V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y
T Q K S L S L S P G K

配列番号20

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I D N S Y L N W Y Q Q K
P G K A P K L L I Y G A S S L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q
P E D F A T Y Y C Q Q G Y D F P L T F G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P
P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S
Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q
G L S S P V T K S F N R G E C

配列番号21

N Y W I A

10

20

30

40

50

配列番号 2 2

I I Y P G D S D I R Y S P S F Q G

配列番号 2 3

H D I E G F D Y

配列番号 2 4

R A S Q S V S S S F F A

配列番号 2 5

G A S S R A T

配列番号 2 6

Q Q Y D S S A I T

配列番号 2 7

E V Q L V Q S G A E V K K P G E S L K I S C K G S G Y I F T N Y W I A W V R Q M
P G K G L E S M G I I Y P G D S D I R Y S P S F Q G Q V T I S A D K S I T T A Y
L Q W S S L K A S D T A M Y Y C A R H D I E G F D Y W G R G T L V T V S S

配列番号 2 8

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S S F F A W Y Q Q K
P G Q A P R L L I Y G A S S R A T G I P D R L S G S G S G T D F T L T I T R L E
P E D F A V Y Y C Q Q Y D S S A I T F G Q G T R L E I K

配列番号 2 9

E V Q L V Q S G A E V K K P G E S L K I S C K G S G Y I F T N Y W I A W V R Q M
P G K G L E S M G I I Y P G D S D I R Y S P S F Q G Q V T I S A D K S I T T A Y
L Q W S S L K A S D T A M Y Y C A R H D I E G F D Y W G R G T L V T V S S A S T
K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S
G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C
N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E F E G G P S V
F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D
G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K
C K V S N K A L P A S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K
N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S
D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S
L S L S P G K

配列番号 3 0

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S S F F A W Y Q Q K
P G Q A P R L L I Y G A S S R A T G I P D R L S G S G S G T D F T L T I T R L E
P E D F A V Y Y C Q Q Y D S S A I T F G Q G T R L E I K R T V A A P S V F I F P
P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S
Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q
G L S S P V T K S F N R G E C

【0139】

いくつかの実施形態において、Tyk2阻害剤は、PF-06263276、SGI-1
252、ARRY-111、UR-67767、TD-1473、PF-0682664
7、PF-06700841、PF-04965842、BMS-986165、SAR
-20347、OST-246又はOST-122である。

【0140】

いくつかの実施形態において、JAK1阻害剤は、ATTI-50001、LAS1940
46、TD-1473、ルキソリチニブ、BMT-1438、GLPG-0555、PF
-04965842である。バリシチニブ、GSK-899、マレイン酸フィルゴチニブ
、INC B - 47986、SGI - 1252、ATTI - 50002、VR - 588、トフ
アシチニブ、R - 256、ソルシチニブ、イタシチニブ、INC B - 054707、トフ
アシチニブ、INC B - 16562、SHR - 0302、NIP - 565、モメロチニブ

10

20

30

40

50

、ペフィシチニブ、ウパダシチニブ、CT-15300、BS-HH-002、SAR-20347、PF-06700841、PF-06263276、ABBV-599又はINC B-052793。

【0141】

いくつかの実施形態において、TLR7阻害剤は、JB-6121、IMO-8400、IMO-9200、CPG-52364、IRS-954、DV-1079、DV-1179、E-6742、又はE-6887である。

【0142】

いくつかの実施形態において、TLR8阻害剤は、JB-6121、VTX-763、IMO-8400、IMO-9200、CPG-52364、IMO-3100、E-6742、又はE-6887である。
10

【0143】

いくつかの実施形態において、TLR9阻害剤は、E-6446、JB-6121、GNS-356、IMO-9200、IMO-8400、CPG-52364、IMO-3100、IRS-954、DV-1079、DV-1179又はアリカフォルセンである。
。

【0144】

I型IFN及びIFN-Iシグネチャー

ヒトにおいて、IFN-_Iは、12のIFN-_Iタンパク質サブタイプと、IFN-_I、IFN-_{II}、IFN-_{III}に対する単一機能タンパク質とから構成される。IFN-_I誘導は、ステライルリガンド及び微生物リガンドの両方に応答して生じ、このサイトカインのファミリーは全て、遍在的に発現されるヘテロ二量体受容体(IFNAR)を介してシグナルを伝達し、抗ウイルス効果、抗増殖効果及び免疫調節効果をもたらす。したがって、組換えIFN-_Iは、感染性及び腫瘍学的適応症の両方を処置するために診療所で利用されており、より最近では、この経路に対するアンタゴナイズするためのアプローチが、自己免疫適応症のために開発されている。IFN-_Iへの細胞の曝露は、これらの多能性効果に関する遺伝子産物を最終的にコードする数百のIFN-_I誘導性転写物の発現を誘導する。
20

【0145】

IFN-_Iによって誘導される転写物の広範な多様性を考慮すると、いくつかの転写シグネチャーが文献において報告されており、複数のIFN-_Iリガンドの直接的な検出のための代用物として利用されている。21の上方調節された遺伝子からなる例示的なIFN-_Iシグネチャーは、Yao et al.ヒトGenomics及びProteomics: HGP 2009に記載されている。他の例示的なIFN-_Iシグネチャーは、Tcherepanova et al., Annals of the Rheumatic Diseases 71(Suppl 3)(2012)及びRichardson et al., ACR/ARHP 2012 Annual Meeting Abstract 620(2012)に記載されている。
30

【0146】

IFN-_I誘導性転写物の更なるセットの同定及びヒト血液又は組織試料における上昇したIFN-_Iシグネチャーを感度よく定量するためのそれらの適用は、現在の最新技術における改善を可能にし、IFN-_Iによって介在される疾患有する患者を選択するためのより正確なアプローチを可能にし、したがって、IFN-_I媒介性疾患有し得ないこの経路を調節する薬剤への曝露を最小化し、発症前の自己免疫対象における予防的介入を容易にする。これは、この疾患で見られる臨床試験の失敗の長いリストに反映されるよう満たされていないニーズが高く、実質的な不均一性があるループスなどの自己免疫疾患にとって特に重要である。
40

【0147】

本開示は、ヒト患者試料及び機械学習を使用して同定された新規IFN-_Iシグネチャーを提供し、ヒト患者試料におけるIFN-_Iシグネチャーを定量化するためのその適用に
50

ついて更に記載する。作成されたIFN - Iシグネチャーは、患者血清中のIFN - Iタンパク質の直接検出よりも感度が高く、それによって、依然として無症候性又は部分的な症候性対象の同定を可能にした。

【0148】

遺伝子発現の測定方法

遺伝子発現レベルは、公知の方法を用いてRNAレベルで測定し得る。全RNA and / 又はmRNAは、周知の方法を用いて血液等の生体試料から単離し得る。

【0149】

遺伝子発現を解析する方法は周知であり、ポリヌクレオチドのハイブリダイゼーションに基づく方法、ポリヌクレオチドの配列決定に基づく方法及びプロテオミクスに基づく方法が挙げられる。試料中のmRNA発現は、ノーザンプロット法又はインサイチュハイブリダイゼーション、RNase保護アッセイ、マイクロアレイ又はPCRベースの方法、例えば、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT - PCR)、続く定量的PCR(qPCR)が挙げられる。RT - PCRステップは、典型的には、発現プロファイリングの状況及び目的に応じて、特異的プライマー、ランダムヘキサマー又はオリゴ-dTプライマーを使用してプライミングされる。例えば、抽出したRNAは、製造者の指示に従って、Gene Amp RNA PCRキット(Perkin Elmer, Calif., USA)を使用して逆転写され得る。次いで、生成されたcDNAを、後続のqPCR反応におけるテンプレートとして使用することができる。例示的な方法では、全RNAは、QiagenからのPAXgene Blood RNAチューブ及びRNA単離キットを使用して被験者の血液試料から単離され、続いてQiagen製等の市販のキットを使用してcDNAに逆転写する。遺伝子発現プロファイリングは、Qiagenから市販されているカスタム又は既製のRT2 Profiler PCRアレイを使用して実施することができ、アレイは、RNA試料品質、データ正規化、及びゲノムDNA汚染検出のためのエレメントを組み込んでいる。

10

20

30

40

【0150】

誤差及び試料間変動の影響を最小化するために、qPCRは、種々の組織にわたって一定レベルで発現された内部標準を使用して実施し得る。遺伝子発現のパターンを正規化するために一般的に使用されるRNAは、ACTB、B2M及びGAPDH等の1つ以上のハウスキーピング遺伝子についてのmRNAである。

【0151】

qPCR結果のデータ解析は、CT又はC_T法、試験試料中の試験遺伝子の生データを試験試料中の1つ以上のハウスキーピング遺伝子の発現への正規化すること(C_T)、及び/又は試験試料中の試験遺伝子の正規化された発現を対照試料における同じ試験遺伝子の正規化された発現と比較すること(C_T-C_T)に基づいていてもよい。場合によっては、遺伝子発現レベルは、試験試料対、対照試料で倍率変化(例えば、2^{A-C_T})、あるいはlog₂倍率変化(例えば、log₂(2^{A-C_T}))として表すことができる。場合によっては、遺伝子の組み合わせの発現レベルを分析する際に、種々の発現値の合計を分析してもよい(例えば、SUM CT; SUM C_T; SUM 2^{A-C_T}及び/又はSUM log₂(2^{A-C_T})。

【0152】

遺伝子発現レベルはまた、Affymetrix、Illumina及びAgilentのもの等の市販のプラットフォームを使用したマイクロアレイを使用して分析することができる。

【0153】

閾値の作成

本明細書に記載される開示は、上昇したIFN - Iシグネチャーを有する対象対、ベースラインIFN - Iシグネチャーを有する被験者を高精度で区別することができる、遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lを含む新たな10遺伝子の遺伝子セツ

50

トを提供する。この遺伝子及び閾値の組み合わせは、本明細書に記載される 84 の IFN - I 誘導性遺伝子のより大きなセットから健常対、SLE 対象を最適に分類するために、機械学習方法及び内部データセットを使用して経験的に導き出された。

【0154】

10 遺伝子シグネチャーを利用する閾値は、検証されたベースライン IFN - I シグネチャーを有する健常な対象、及び 10 遺伝子の差次的発現について、上昇していると検証された IFN - I シグネチャーを有する対象から得られたプールされた生体試料を分析することによって開発され得る。次いで、閾値は、上昇した IFN - I シグネチャーを有する対象と、ベースライン IFN - I シグネチャーを有する対象とを階層化する閾値を特定することができる。

10

【0155】

本明細書及び実施例 1 に記載の方法論を利用して、POISE (インターフェロンシグネチャー発現のプロファイル) スコア閾値及び対象固有の POISE スコアを生成することができ、これは、式 I を使用して、ベースライン IFN - I シグネチャーを有する対象から、上昇した IFN - I シグネチャーを有する対象を区別することができる。POISE は、IFN - I 応答遺伝子 DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1 及び SAMD9L の発現レベルの測定値を指す。POISE は、ベースラインで、すなわち、任意の処置前、又は処置の投与後の任意の時点で決定され得る。

20

【0156】

式 I :

POISE スコア (対象) : 70 - | 43 . 72516641664 - SUM log2 (2^ - ddCT) (対象) | ;

式中、SUM log2 (2^ - ddCT) は、対照試料中の 10 遺伝子の発現レベルと比較した場合に、対象からの生体試料中の 10 遺伝子の組み合わせの発現の log2 倍率変化の合計である。

30

【0157】

35 以上の POISE スコアを有する対象は、約 90 % の感度及び約 15 % の偽陽性率を有する、上昇した IFN - I シグネチャーを有すると同定される。30 以上の POISE スコアを有する対象は、約 82 % の感度及び約 20 % の偽陽性率 (リレート) を有する、上昇した IFN - I シグネチャーを有すると同定される。40 以上の POISE スコアを有する対象は、約 98 % の感度及び約 30 % の偽陽性率を有する、上昇した IFN - I シグネチャーを有すると同定される。

30

【0158】

「閾値 POISE スコア」は、30 ~ 40 の POISE スコアを指す。いくつかの実施形態において、閾値 POISE スコアは 30 である。いくつかの実施形態において、閾値 POISE スコアは 35 である。いくつかの実施形態において、閾値 POISE スコアは 40 である。

40

【0159】

閾値 POISE スコアの同定により、8 . 725 の閾値 SUM log2 (2^ - ddCT)' 値及び 57 . 474 の閾値 SUM C T 値が導き出され得、これは 35 の POISE スコアに対応する。

【0160】

処置及び投与

本明細書で開発された 10 遺伝子シグネチャーを使用して、上昇した IFN - I シグネチャーを有することが同定された任意の対象は、本明細書に記載されるように、IFN - I 阻害剤で処置されてもよい。このような対象としては、最初に、IFN - I 媒介性疾患を有すると疑われるもの及び IFN - I 媒介性疾患と診断されたものが挙げられる。このような疾患としては、SLE、例えば、ループス腎炎、皮膚ループス、及び CNS 症状等の特定の器官の症状、I 型糖尿病、乾癬、原発性シェーグレン病、全身性硬化症、関節リウ

50

マチ、移植拒絶反応、皮膚筋炎、多発性筋炎、カルディ・グティエール症候群、乳児期発症のS t i n g 関連血管障害（ S A V I ）又は脂肪異栄養症及び高温症候群を伴う慢性非定型好中球性皮膚症（ C A N D L E ）が挙げられる。

【 0 1 6 1 】

例えば、I FN - I シグネチャーは、ループスの臨床的及び血清学的特徴の両方と正に相關することが報告されている（ Baechler et al . , Proc Natl Acad Sci U S A 100 : 2610 - 15 , 2003 ; Bennett et al . , J Exp Med 197 : 711 - 23 , 2003 ; Dall'era et al . , Annals of the Rheumatic Diseases 64 : 1692 - 97 , 2005 ）。 Karageorgas et al . , J Biomed Biotechnol 273907 , 2011 ; Niewold et al . , Genes Immun 8 : 492 - 502 , 2007 ）。 10

【 0 1 6 2 】

I FN - I 阻害剤は、治療有効量のI FN - I 阻害剤及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物として投与され得る。「担体」は、I FN - I 阻害剤と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤又はビヒクルを指す。このようなビヒクルは、水、及び石油、動物、植物、又は合成物由来のものを含む油、例えば、落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油などの液体であってよい。例えば、0 . 4 % 生理食塩水及び0 . 3 % グリシンを用いてよい。これらの溶液は滅菌され、一般には粒子状物質を含まない。これらは、通常の周知の滅菌技術（例えば、濾過）によって滅菌することができる。組成物は、生理学的条件を概算するために、必要に応じて薬学的に許容される補助物質、例えばp H 調整剤及び緩衝剤、安定化剤、増粘剤、潤滑剤及び着色剤等を含有してもよい。他のヒトタンパク質、例えばヒト血清アルブミンを含む好適なビヒクル及び製剤は、例えば、 Remington : The Science and Practice of Pharmacy , 21 st Edition , Troy , D . B . ed . , Lippincott Williams and Wilkins , Philadelphia , PA 2006 , Part 5 , Pharmaceutical Manufacturing pp 691 - 10 20 92 に記載されており、特に pp . 958 - 989 . を参照されたい。

【 0 1 6 3 】

I FN - I 阻害剤の投与様式は、錠剤、カプセル剤、液剤、粉末剤、ゲル剤、粒子中の製剤を用いた、対象に抗体を送達する任意の適当な経路であり、例えば、非経口投与、例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内又は皮下、肺、経粘膜（経口、鼻腔内、膣内、直腸）であってよく、シリンジ、埋込デバイス、浸透圧ポンプ、カートリッジ、マイクロポンプに含まれていてよく、又は当該技術分野において周知の、当業者によって認識される他の手段に含まれ得る製剤を用いた、非経口投与、例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、又は皮下、肺、経粘膜投与（経口、鼻腔内、膣内、直腸）などの、抗体を宿主に送達する任意の好適な経路であり得る。部位特異的投与は、例えば、腫瘍内、関節内、気管支内、腹内、関節包内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊髄内、滑液嚢内、胸郭内、子宮内、血管内、膀胱内、病巣内、膣内、直腸内、口腔内、舌下、鼻腔内、又は経皮送達によって達成され得る。 30 40

【 0 1 6 4 】

I FN - I 阻害剤はまた、I FN - I 媒介性疾患を発症するリスクを低減させるため、及び／又は症状の発症を遅延させるために予防的に投与してもよい。

【 0 1 6 5 】

本発明の更なる実施形態

本明細書の他の箇所の開示に従う、本発明の特定の更なる実施形態を以下に記載する。本明細書に開示される本発明に関連するものとして上述された本発明の実施形態の特徴は、これらの番号付けされた更なる実施形態のうちの1つ1つにもまた関係する。

【 0 1 6 6 】

10

20

30

40

50

実施形態1 . I FN - I 阻害剤による処置に応答性であるI型インターフェロン(I FN - I)媒介性疾患有する対象を診断及び処置する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象をI FN - I 阻害剤による処置に応答性であるI FN - I 媒介性疾患有すると診断することと；

I FN - I 阻害剤による処置に応答性であると診断された対象にI FN - I 阻害剤を投与することを含む、方法を提供する。 10

【0167】

実施形態2 . I FN - I 阻害剤を用いて、I型インターフェロン(I FN - I 媒介性疾患有することが疑われる対象を処置する方法であって、

対象が上昇したI FN - I シグネチャーを有することを、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすることと； 20

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合に、被験者が、上昇したI FN - I シグネチャーを有すると判定することと；

I FN - I 媒介性疾患有処置するために、上昇したI FN - I シグネチャーを有すると判定された対象にI FN - I 阻害剤を投与することを含む、方法を提供する。 20

【0168】

実施形態3 . 対象における上昇したI型インターフェロン(I FN - I)シグネチャーを検出する方法であって、 30

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象が上昇したI FN - I シグネチャーを有すると判定することを含む、方法を提供する。 40

【0169】

実施形態4 . I FN - I 阻害剤による処置に応答性であるI型インターフェロン(I FN - I)媒介性疾患有する対象を診断及び処置する方法であって、

I型インターフェロン(I FN - I)媒介性疾患有することが疑われるか又は有する対象から生体試料を得ることと；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの組み合わされた 50

発現値を決定すること；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象を I FN - I 媒介性疾患を用いて診断することと、

治療有効量の I FN - I 阻害剤を対象に投与することによって、I FN - I 媒介性疾患を有することが疑われるか又は有する対象を処置することを含む、方法を提供する。

【 0 1 7 0 】

実施形態 5 . I FN - I 阻害剤で処置するための I 型インターフェロン (I FN - I) 媒介性疾患を有する対象の応答を予測する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合に対象をレスポンダーと予測し、組み合わされた発現値が閾値未満である場合に対象をレスポンダーと予測することを含む、方法を提供する。

【 0 1 7 1 】

実施形態 6 . I FN - I 阻害剤による処置に応答性である I 型インターフェロン (I FN - I) 媒介性疾患を有する対象を処置する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合、対象を I FN - I 阻害剤で処置することと、を含む、方法を提供する。

【 0 1 7 2 】

実施形態 7 . I 型インターフェロン (I FN - I) 媒介性疾患を有する対象が、I FN - I 阻害剤による処置に応答性であるかどうかを決定し、対象を処置するかどうかを決定する方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

I FN - I 媒介性疾患を有する対象を、組み合わされた発現値が閾値以上である場合、I FN - I 阻害剤による処置に応答性であると診断すること、又は、I FN - I 媒介性疾患を有する対象を、組み合わされた発現値が閾値未満である場合、I FN - I 阻害剤による処置に非応答性であると診断することと；

I FN - I 阻害剤による処置に対して応答性であると診断された対象に I FN - I 阻害剤を投与すること、又は、I FN - I 阻害剤による処置に対して非応答性であると診断された対象に I FN - I 阻害剤を投与することを控えることと；を含む、方法を提供する。

【 0 1 7 3 】

実施形態 8 . 対象が I FN - I 媒介性疾患を有することを予測及び / 又は診断するための

10

20

30

40

50

in vitro 方法であって、

対象からの生体試料を提供することと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の遺伝子発現をアッセイすることと；

生体試料中の遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の組み合わされた発現値を決定することと；

組み合わされた発現値が閾値以上である場合に、対象が I F N - I 媒介性疾患を有することを予測及び／又は診断することと；を含む、方法を提供する。

10

【 0 1 7 4 】

実施形態 9 . 遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L の遺伝子発現を対照遺伝子の発現レベルに正規化するステップを含む、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 7 5 】

実施形態 1 0 . 対照遺伝子がハウスキーピング遺伝子である、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 7 6 】

実施形態 1 1 . ハウスキーピング遺伝子が、 B 2 M 、 T F R C 、 Y W H A Z 、 R P L O 、 20
1 8 S 、 G U S B 、 U B C 、 T B P 、 G A P D H 、 P P I A 、 P O L R 2 A 、 A C T B 、
P G K 1 、 H P R T 1 、 I P O 8 又は H M B S を含む、実施形態 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 7 7 】

実施形態 1 2 . ハウスキーピング遺伝子が、 A C T B 、 B 2 M 及び G A P D H を含む、実施形態 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 7 8 】

実施形態 1 3 . 組み合わされた発現値が、遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S 30
A M D 9 L の正規化された閾値サイクル (C T) 値の合計 (S U M C T) である、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 7 9 】

実施形態 1 4 . 閾値が 5 7 . 4 7 4 . の S U M C T である、実施形態 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 8 0 】

実施形態 1 5 . 組み合わされた発現値が、遺伝子 D H X 5 8 、 E I F 2 A K 2 、 H E R C 5 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 、 I F I 6 、 I R F 7 、 P A R P 9 、 P L S C R 1 及び S A M D 9 L のうちの 1 つ以上の、生体試料と健常対照から得られた生体試料との間の正規化された差次の発現の log 2 倍率変化の合計 (S U M log 2 (2 ^ - d d C T)) である、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 8 1 】

実施形態 1 6 . 閾値は、 8 . 7 2 5 . の S U M log 2 (2 ^ - d d C T) である、実施形態 1 5 に記載の方法。

【 0 1 8 2 】

実施形態 1 7 . 組み合わされた発現値が、式 I :

P O I S E スコア = 7 0 - | 4 3 . 7 2 5 1 6 6 4 - S U M log 2 (2 ^ - d d C T) | (式 I) の P O I S E スコアである、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 8 3 】

実施形態 1 8 . 参照値が、 3 0 ~ 4 0 の P O I S E スコアである、実施形態 1 7 に記載の方法。

40

50

【0184】

実施形態19. 参照値が、35のPOISEスコアである、実施形態18に記載の方法。

【0185】

実施形態20. 上昇したIFN- β シグネチャーを検出する感度及び偽陽性率が、それぞれ約90%及び約15%である、実施形態1~19のいずれか1つに記載の方法。

【0186】

実施形態21. IFN- β 阻害剤による処置に応答性であるI型インターフェロン(IFN-I)媒介性疾患を有する対象を診断及び処置する方法であって、

対象から生体試料を得ること；

生体試料中の遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの遺伝子発現をアッセイすること；

以下、

遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9Lの正規化された閾値サイクル(CT)値の合計(SUM CT)；

遺伝子DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9L(SUM log2(2^-ddCT))の1つ以上の健常な対照から得られた生体試料との間の正規化された差次的発現のlog2倍率変化の合計；又は

式Iに従って計算されたPOISEスコア：

POISEスコア = 70 - | 43.7251664 - SUM log2(2^-ddCT) | (式I)；又はそれらの任意の組み合わせを判定し；

SUM CTが閾値SUM CT値57.474以上である場合、SUM log2(2^-ddCT)値が閾値SUM log2(2^-ddCT)値8.725以上である場合、又はPOISEスコアが閾値POISEスコア35以上である場合、又はそれらの任意の組み合わせである場合に、対象をIFN- β 阻害剤による処置に応答性であるIFN-I媒介性疾患を有すると診断し、

IFN- β 阻害剤による処置に応答性であると診断された対象にIFN- β 阻害剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0187】

実施形態22. 上昇したIFN- β シグネチャーを検出する感度及び偽陽性率が、それぞれ約90%及び約15%である、実施形態21に記載の方法。

【0188】

実施形態23. 生体試料が、血液試料又は組織試料である、実施形態1~22のいずれか1つに記載の方法。

【0189】

実施形態24. 遺伝子発現が、定量的ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)若しくはマイクロアレイ、又はその両方を使用してアッセイされる、実施形態1~23のいずれか1つに記載の方法。

【0190】

実施形態25. 遺伝子発現が、mRNAレベルで測定される、実施形態1~24のいずれか1つに記載の方法。

【0191】

実施形態26. IFN- β 媒介性疾患が、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、I型糖尿病、乾癬、原発性シェーグレン病、全身性硬化症、関節リウマチ、移植拒絶反応、皮膚筋炎、多発性筋炎、エカルディ・グティエール症候群、乳児期発症のSting関連血管障害(SAVI)、又は脂肪異栄養症及び高温症候群を伴う慢性非定型好中球性皮膚症(CANDLE)である、実施形態1~25のいずれか1つに記載の方法。

【0192】

10

20

30

40

50

実施形態 27 . S L E が、ループス腎炎、皮膚ループス又は中枢神経系（C N S）症状を伴うループスを含む、実施形態 26 に記載の方法。

【 0 1 9 3 】

実施形態 28 . I F N - I 阻害剤が、I F N - I と I F N A R との相互作用を遮断する分子、I F N - I に結合するアンタゴニスト抗体、I F N A R に結合するアンタゴニスト抗体、T y k 2、J a k 1、T L R 7、T L R 8、T L R 9 若しくは S T I N G の阻害剤、形質細胞様樹状細胞のモジュレーター若しくは枯渴剤；又は核酸を分解する剤である、実施形態 1 ~ 27 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 9 4 】

実施形態 29 . I F N - I が、I F N - 、I F N - 、I F N - 、I F N - 又は I F N - である、実施形態 1 ~ 28 のいずれか 1 つに記載の方法。 10

【 0 1 9 5 】

実施形態 30 . 形質細胞様樹状細胞のモジュレーター又は枯渴剤が、B D C A 2、C D 1 23 又は I L T 7 / F c R I 複合体に結合する抗体である、実施形態 28 又は 29 に記載の方法。

【 0 1 9 6 】

実施形態 31 . 核酸を分解する薬剤が組換えヌクレアーゼである、実施形態 28 ~ 30 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 9 7 】

実施形態 32 . I F N - I に結合するアンタゴニスト抗体が、
配列番号 11 の重鎖可変領域 1 (H C D R 1)、配列番号 12 の H C D R 2、配列番号 1 20
3 の H C D R 3、配列番号 14 の軽鎖可変領域 1 (L C D R 1)、アミノ酸配列 G A S を
含む L C D R 2、及び配列番号 16 の L C D R 3；

配列番号 17 の重鎖可変領域 (V H) 及び配列番号 18 の軽鎖可変領域 (V L)、並びに
/ 又は

配列番号 19 の重鎖 (H C) 及び配列番号 20 の軽鎖 (L C) (J N J - 8 3 9) を含む
、実施形態 1 ~ 32 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 9 8 】

実施形態 33 . I F N A R に結合するアンタゴニスト抗体が、
それぞれ配列番号 21、22、23、24、25 及び 26 の重鎖可変領域 1 (H C D R 1)
、H C D R 2、H C D R 3、軽鎖可変領域 1 (L C D R 1)、L C D R 2 及び L C D R 3； 30

配列番号 27 の重鎖可変領域 (V H) 及び配列番号 28 の軽鎖可変領域 (V L)、並びに
/ 又は

配列番号 29 の重鎖 (H C) 及び配列番号 30 の軽鎖 (L C) (アニフロルマブ) を含む
、実施形態 28 ~ 31 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 9 9 】

実施形態 34 . I F N - I に結合するアンタゴニスト抗体が、P F 0 6 8 2 3 8 5 9 ,
A G S - 0 0 9 又はロタリズマブである、実施形態 28 に記載の方法。

【 0 2 0 0 】

本発明は一般的な用語で記載してきたが、本発明の実施形態は、特許請求の範囲の範囲を
限定するように解釈されるべきではない、以下の実施例で更に開示される。 40

【 0 2 0 1 】

実施例 1 インターフェロンシグネチャー発現 (P O I S E) プロファイル及び P O I S E
スコアの作成

P O I S E は、対象における I F N - I シグネチャーを定量化するために開発された 10
遺伝子定量 P C R (q P C R) ベースの方法である。P O I S E スコアは、健常なドナー
及び S L E 患者の血液試料からの発現プロファイル情報をを利用して、上昇した I F N - I
シグネチャーを有する対象と、ベースライン I F N - I シグネチャーを有する対象とを区
別する計算値である。 50

【0202】

材料

- A) SLE 及び健常ドナー PAX gene Blood RNA tube、(全てインフォームドコンセントの下、Temple University、Biological Specialty Corporation、Bioserve Biotech nologies 及び Bioreclamation によって提供される。)
- B) PAX gene Blood RNA kit (QIAGEN、カタログ番号 762164)
- C) RT2 First Strand キット (QIAGEN、カタログ番号 330404)
- D) カスタム RT2 RNA PCR アレイ (QIAGEN、カタログ番号 CAPH13527)
- E) RT2 Sybr (登録商標) Green qPCR Mastermix (QIAGEN、カタログ番号 330529)

【0203】

方法及び結果：

RT2 qPCR アレイの設計及び検証

アレイ当たり 84 のインターフェロン誘導性遺伝子及び 11 の対照を最初に選択し、96 × 4 フォーマット RT2 qPCR アレイ上に印刷した。IFN 誘導性遺伝子は、公知の IFN 誘導性転写物 (Yao, et al. Human genomics and proteomics: HGP 2009; 2009) 又は SLE ドナー血液試料の内部 RNA - Seq 分析により同定された転写物のいずれかであった。

【0204】

プールされた健常対照全 RNA 試料を生成して、健常者対各個々の SLE 試料の正規化を標準化し、健常者と比較して IFN - I 調節不全についての定量的閾値の確立を可能にした。健常なドナー PAX gene blood RNA チューブは、Biological Specialty Corporation 及び Bioserve から購入した。製造元の指示に従って PAX gene Blood RNA kit (QIAGEN) を使用して RNA を抽出した。QIAxpert 器具 (QIAGEN) を使用して、各試料の RNA 収率を決定した。得られた 25 の健常な PAX gene 試料は、各試料からの全 RNA 200 ng から開始して cDNAへの逆転写を開始するのに十分な収率を有していた。cDNA 合成は、RT2 First Strand キット (QIAGEN) を使用して実施し、次いで、製造者の指示に従って、RT2 Sybr (登録商標) Green qPCR Mastermix (QIAGEN) に添加した。陽性対照として、いくつかの SLE ドナー PAX gene チューブ (全 29 人のドナー) を同じ方法で処理した。試料をカスタム qPCR アレイにロードし、Viiia (商標) 7リアルタイム PCR 機器 (Thermo Fisher Scientific) を使用して qPCR データを得た。機器の運転完了後、分析のためにデータを Excel にエクスポートした。各試料間で相対遺伝子発現 (CT) を計算するために、以下の式を利用した：

- 1) 式 1 = CT 標的遺伝子 - 内因性対照の平均 CT = 値 A (内在性対照はハウスキーピング遺伝子 ACTB、GAPDH、及び B2M を含む)
- 2) 式 2 = 未処置 (又は健常なドナー) 対照群からの値 A の平均 = 平均値 A
- 3) 式 3 = 値 A SLE ドナー - 平均値 A 対照群 = CT
- 4) 式 4 = 2 ^ - CT = 倍率変化

【0205】

健常コホートが IFN 誘導性遺伝子のベースライン発現をどの程度示したかを判定するために、健常なドナー由来の試料を、遺伝子 IFI27、IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、USP18、LY6E、OAS1、SIGLEC1、ISG15、IFIT1、OAS3、HERC5、MX1、LAMP3、EPSTI1、IFIT3、OAS2、RTP4、PLSCR1 及び DNAPTP6 を含む 21 遺伝子 IFN - I シグネットを用いて評価した (Yao, et al. Human genomics and proteomics: HGP 2009; 2009)。

proteomics : HGP 2009 ; 2009）。健常群全体の平均値に対する個々の健常なドナー全体にわたる全21遺伝子の平均倍率変化は、1.36であった。対照的に、健常群全体の平均に対するSLEドナーの平均は18.29であった（図1A）。健常なドナー間のベースラインIFN-Iシグネチャーがわずかに変化するにつれて、集団全体にわたる平均倍率変化が1.5以下である場合、集団は「ベースライン」シグネチャーとみなされた。

【0206】

検査された健常コホート内に全体的にばらつきがほとんどなかったため、カスタムqPCRアレイのそれぞれの正規化対照として使用されるプールされた健常なRNA調製物を作成するために全25人のドナーを選択した。このプールした調製物を作製するために、600ngの各健常ドナーの全RNAを単一のチューブ中で合わせ、凍結させた。20の異なる健常なドナーPAXgeneチューブもまた、プールされた健常なRNAプールを拡張するために、IFN-Iシグネチャーについても評価した。高い相関性($R^2 = 0.9797$; $p < 0.0001$)が、追加のドナーと元のドナーとの間の、21遺伝子パネルIFN誘導性遺伝子発現間で見られ、したがって、全ての健常なドナー試料をプールし、-80で保存した。

【0207】

選択された84IFN-誘導性遺伝子の発現プロファイルの評価のために、SLEドナーからの29PAXgeneチューブを得た。データを生成するために使用された器具が7900HTリアルタイムPCRシステム(Applied Biosystems)であったことを除いて、全ての試料処理方法を上記と同様に、行った。各qPCRアレイについて、第1の位置はプールされた健常対照試料に対して指定され、残りの3つの位置はSLE試料についてのものであった。データを分析し、健常対照に対する各SLE試料の倍率変化を評価して、SLEを有する被験者における遺伝子発現における不均一性を理解した。

【0208】

qPCRデータセット上の機械学習アプローチを使用して、ランダムフォレスト(RF)分類子を設計して、SLE対健常なドナー遺伝子発現を区別した。分類子は、前述のように、qPCR CT(倍率変化の \log_2)データテーブル上で、前述のように 10×5 倍の交差検証設定で実行した(Zhang et al., Genome Biol. 2015, 16:14)。遺伝子は、Gini指数によって表される、そのRF有意性によってランク付けされた。Matthews Correlation Coefficient(MCC)(Baldi et al., Assessing Bioinformatics 16:412-24, 2000)を性能評価に使用した。20の最上ランクの遺伝子(qPCR-20)上のモデル構築は、MCC=0.76を達成した。次に、別個のRNA-Seq試験からの独立した訓練データを使用して、これらの結果を検証した。このステップを実施して、利用される遺伝子発現プラットフォームのアゴニストな転写物の最もロバストなセットを同定し、これはこのアッセイの有用性を増加させるであろう。これらのデータを、qPCRデータと一致させるために、倍率変化に変換した。このデータセットを使用して、qPCRアレイに含まれる84遺伝子を、 10×5 倍CV設定でデータセットのRF分類子を使用して評価し、最も高い有意性(RNASEQ-40)でランク付けされた40の遺伝子を含有する他のモデルを構築できるようにした。性能評価を実行した後、達成されたMCC値は0.70であった。qPCR-20をRNA-Seq遺伝子リストと比較した後、10のIFN誘導性遺伝子を共通で同定した：DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1及びSAMD9L。SLEを健常なドナーに対して正確に分類するためのこれらの10遺伝子の正確性を確認するために、これらの10遺伝子のみを使用してランダムフォレスト分析をもう一度繰り返し、この遺伝子リストは、同様の精度で健常ドナーとSLEドナーを区別することができた(MCC=0.76)。したがって、10遺伝子は、前進する対象におけるIFN-Iシグネチャー状態を評価するため

10

20

30

40

50

に、後続の解析のために選択された（例えばPOISE）。図1Bは、IFN-Iシグネチャーに関する10遺伝子を同定するプロセスの概要を示す。

【0209】

POISEスコアの導出

閾値POISEスコア及び閾値 $\log_2(2^{\wedge} - ddCT)$ 値の決定

各SLEドナー($n = 29$) vs 健常なドナープールの差次の発現の \log_2 倍率変化（例えば、 $\log_2(2^{\wedge} - ddCT)$ ）は、10の選択された遺伝子によって決定した。

全てのドナーにわたる遺伝子のそれぞれについての最も高い倍率変化を同定した。次いで、全29のSLEドナー全体にわたる10遺伝子のそれぞれに対する最大 \log_2 倍率変化の合計を計算した [sum(GenesFC_SLE_Best)]。このスコアを「SLE_Best」と指定し、これは、43.7251664と算出した。換言すれば、値は、上昇したIFN-Iシグネチャーを有するSLE対象の仮定的な「最良の場合のシナリオ」を表していた。次に、この数をSLE対象比較のベンチマークIFN-Iシグネチャーとして使用した。この目的のために、同一の10遺伝子の \log_2 倍率変化（例えば、 $\log_2(2^{\wedge} - ddCT)$ ）の合計 [sum(GenesFC_SLE)] を計算して、二次「SLE対象特異的」スコアを生成したのと同様にスコアリングされる各未知のSLE試料を処置した。次に、ベンチマーク「SLE_Best」スコアと「SLE対象特異的」スコアとの間の距離の絶対値を決定した。この値は、POISEスコアの前駆値であった。POISEスコア値をより直感的により高いスコア = より高いIFN-Iシグネチャーにするために、POISEスコアの前駆値を70のスコアから差し引いた（以下で判定される35の閾値POISEスコアの2倍に等しい）から差し引いてPOISEスコアを作成した。

$POISE\text{スコア} = 70 - | \text{sum}(\text{GenesFC_SLE_best}) - \text{sum}(\text{GenesFC_SLE}) | ;$

したがって、対象特有のPOISEスコアは、以下のように計算することができる。

$POISE\text{スコア}(\text{対象}) = 70 - | 43.7251664 - \text{SUM}\log_2(2^{\wedge} - ddCT) | (\text{対象}) |$

【0210】

POISEスコア計算はまた、SLE対象に、「SLE_Best」として決定されたものよりも更に上昇したIFN-Iシグネチャーを有するSLE対象に遭遇する可能性也可能にする。このシナリオでは、個々のSLE対象からの倍率変化の合計は、「SLE_Best」よりも大きくなり、負の逆POISEスコア値が得られる。この負の値が70から減算されると、得られるPOISEスコアは、70よりもはるかに大きい値であり、したがって、35の閾値POISEスコアを上回ってもよい。

【0211】

閾値POISEスコアを同定して、上昇したIFN-Iシグネチャーを有する対象を分類するために、異なるカットオフを有するシミュレーションを実行し、各カットオフについて、偽陽性率及び真陽性率（感度）を計算した。この分析から、35の閾値POISEスコアは、対象を分類するために適切な閾値として選択した（図2）が、これは、真のIFN-Iシグネチャー陽性対象が正確に時間の約90%で特定され得る、偽陽性率が約15%であった閾値であったためである。

【0212】

他の閾値POISEスコアはまた、代替の感度及び偽陽性値と共に使用することができる。

【0213】

閾値POISEスコア30：閾値を使用すると、10%に偽陽性率が低下し、真陽性率が約82%に低下し、これは、約20%の評価では、IFN-Iシグネチャーの上昇を有する対象は、ベースラインIFN-Iシグネチャーを有するとして誤分類されたことを示す。

【0214】

10

20

30

40

50

閾値 P O I S E スコア 4 0 : この閾値を使用すると、偽陽性率は約 3 0 %まで上昇し、真陽性率は約 9 8 %に上昇した。

【 0 2 1 5 】

この目的のために、3 5 のカットオフは、偽陽性率と真陽性率との間の最良の妥協であると判定された。

【 0 2 1 6 】

3 5 以上の閾値 P O I S E スコアは、8 . 7 2 5 以上とするために全 1 0 遺伝子についての \log_2 倍率変化 $S U M \log_2 (2^{\Delta - ddCT})$ の最小合計を必要とするであろう。8 . 7 2 5 未満の $S U M \log_2 (2^{\Delta - ddCT})$ を有する対象は、ベースライン I F N - I シグネチャーを有するとみなされる。

10

【 0 2 1 7 】

健常なドナー対照試料に正規化することなく、P O I S E スコア及び閾値発現値の計算健常なドナースコアを最初に含めることにより、S L E 対象に対する、健常な対象における I F N - I シグネチャー・レベルを区別する閾値カットオフの決定が可能になった。ベンチマークプールされた健常対照試料を含める必要性を排除するために、健常なドナープールに遺伝子発現を正規化することなく、P O I S E スコア a を導き出す方法が開発された。

【 0 2 1 8 】

これを達成するために、1 0 の選択された遺伝子の遺伝子発現を、試料特有 P O I S E スコアが利用可能である各分析試料内の 3 のハウスキーピング遺伝子の発現レベルに正規化した。各試料について、3 のハウスキーピング遺伝子 (A C T B 、 G A P D H 及び B 2 M) の平均発現レベルは、同じ試料中の 1 0 遺伝子のそれぞれの発現レベルから差し引き、その後、1 0 遺伝子のそれぞれについて正規化された発現の合計を計算した ($n S u m$)
 $n S u m = S U M (\text{遺伝子} - \text{平均}(\text{ハウスキーピング遺伝子}))$

20

$n S u m = S U M (C T (\text{遺伝子}) - \text{平均} C T (\text{ハウスキーピング遺伝子})) = S U M C T$

【 0 2 1 9 】

次いで、試料特有 P O I S E スコアを、得られた試料特有の $n S u m$ 値 (例えば、S U M C T) と相關させ、S U M C T の P O I S E スコアへの変換を促進したことを推定した。P O I S E スコアを得るために、以下の式を適用した：

30

$Y = X - 27 . 474$; [式中、

Y は P O I S E スコアであり、X は $n S u m$ (例えば、S U M C T) である。

【 0 2 2 0 】

図 3 は、対象特有の P O I S E スコアと被験者特有の S U M C T との相関を示す。

【 0 2 2 1 】

5 7 . 4 7 4 の閾値 S U M C T は、3 5 の閾値 P O I S E スコア、すなわち、5 7 . 4 7 4 以上の S U M C T を有する対象を、上昇した I F N - I シグネチャーを有するものとして特定することができる。

【 0 2 2 2 】

実施例 2 . 健常対象における第 1 相無作為化二重盲検プラセボ対照単回漸増用量試験及び軽度から中度全身性紅斑性狼瘡を有する対象における J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 の複数回用量試験 (N C T 0 2 6 0 9 7 8 9)

40

J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 は、I 型インターフェロン (I F N - I) を標的とするモノクローナル抗体 (m A b) である。J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 は、1 2 のヒトインターフェロンアルファ (I F N -) サブタイプの 1 1 及びヒトインターフェロンガンマ (I F N -) に高親和性で広域結合及び中和するが、インターフェロンベータ (I F N -) 又は I F N - サブタイプ D / 1 を中和しない。

【 0 2 2 3 】

この研究の主な目的は、健常対象における単回漸増 I V 投与又は皮下投与後の J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 の安全性及び忍容性を評価すること (パート A) 、並びに軽度から中度の

50

SLEを有する対象における複数回IV用量投与後のJNJ-55920839の安全性及び忍容性を評価すること(パートB)である。

【0224】

試験の二次目的は、健常な対象における漸増IV又は皮下投与後(パートA)及び軽度から中度のSLEを有する対象における複数回のIV用量投与後(パートB)のJNJ-55920839の薬物動態(PK)及び免疫原性を評価し、健常な対象におけるJNJ-55920839のIV又はSC投与後の薬力学的(PDO)効果及び臨床応答を評価し(パートA)、軽度から中度のSLEを有する対象におけるJNJ-55920839の複数回のIV投与後のPD及び臨床応答を評価すること(パートB)である。

【0225】

調査対象は、健常な被験者(パートA)において、JNJ-55920839の単回IV又はSC投与後のバイオマーカーを評価し、軽度から中程度のSLEを有する被験者(パートB)中のJNJ-55920839の複数のIV用量後のバイオマーカーを評価することであり、インターフェロンシグナル伝達の調節異常のレベルを評価するため、及びこの調節が、他のバイオマーカーの変化と関連するか、及び臨床応答測定が試験薬剤の投与に関連するかを評価するために、異なる人種/民族集団にわたるインターフェロンシグナチャの変動性、及び試験薬剤への曝露に関連する臨床応答に対するその潜在的影響を探索し、バイオマーカー、PDマーカー、及び臨床応答の分析を通して、JNJ-55920839のPK/PD関係を探索する。

【0226】

SLEを有する対象についての選択基準及び除外基準は、米国国立衛生研究所のためのサービスとして、トライアルNCT02609789の下でClinical Trialsのウェブサイトにおいて見出すことができる。他の要件の中でも、本試験の登録に適格な対象は、スクリーニング中(無作為化前)にPOISEスコアによって評価して、上昇したIFN-1シグナチャーを有しなければならない。

【0227】

全ての対象は、それらの1日目の体重に基づいて投与される。パートAでは、0.3~15.0mg/kgの範囲のJNJ-55920839又はプラセボの単回の漸増IV用量を、健常な対象の連続コホートに、少なくとも30分のIV注入として投与する。注入持続時間は、従来のコホートにおいて許容性の問題が生じる場合、約60分まで増加され得る。1つの更なるコホートは、JNJ-55920839又はプラセボの1mg/kg SC単回投与を受けるであろう。パートBでは、最大10mg/kgのJNJ-55920839又はプラセボの6回の用量は、少なくとも30分のIV注入として2週間毎に投与される。パートAで観察された安全情報に基づいて、計画された10mg/kg用量よりも低い用量が、パートBで選択されてもよい。

【0228】

注射用の滅菌0.9%生理食塩水、USPは、試験薬剤の希釈に使用され、プラセボとしても機能する。

【0229】

対象の適格性

試験に対する対象の適格性は、POISEスコアを使用して、上昇したIFN-1シグナチャーを決定することによって、部分的に評価した。

【0230】

対象毎に2つのPAXgeneチューブを回収し、1つのチューブを分析のために集中型サービスコアに送った。製造者の指示に従ってQIAGEN PAXgene blood RNA抽出キットを利用してRNA抽出を行った。25μg/ml超、260/280比1.8超、及びRNA 6000ナノチップを使用するRNA ScreenTaape又はAgilent(登録商標)2100 Bioanalyzerを使用するAgilent(登録商標)2200 Tapestationを使用して観察された分解の欠如を有するRNA試料を、出発材料として200ngの全RNAを使用して、製造者の

10

20

30

40

50

指示に従って RT2 Profiler PCRアレイ (Qiagen) を使用して発現分析に進めた。試料を、Viia7リアルタイムPCRシステム (Thermo Fisher Scientific) を用いて増幅した。DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1、及びSAMD9L 及びハウスキーピング遺伝子ACTB、GAPDH、及びB2M遺伝子の発現を評価した。実施例1に記載のようにPOISEスコアを計算した。

【0231】

表1及び表2は、健常対照のプール及び臨床試験への登録を求める5人の対象についてのCT（標的 - 平均内在性対照）、CT（（疾患試料のCT対CT健常対照））、 $2^{-\Delta CT}$ （発現倍率変化）及び $\log_2(2^{-\Delta CT})$ （発現倍率変化の \log_2 ）値を示すRT2 Profiler PCRアレイの結果を示す。10の試験された遺伝子の $\log_2(2^{-\Delta CT})$ の合計、算出POISEスコア及び逆POISEスコアを表3に示す。
10

【0232】

20

30

40

50

【表1】

表1.

試料名	遺伝子	CT	ΔCT	$\Delta \Delta CT$	$2^{\Delta \Delta CT}$	$\log_2(2^{\Delta \Delta CT})$
健常对照*	ACTB	18.65				
対象1**	ACTB	19.75				
対象2***	ACTB	18.01				
健常对照	B2M	19.84				
対象1	B2M	20.02				
対象2	B2M	19.13				
健常对照	GAPDH	23.72				
対象1	GAPDH	24.21				
対象2	GAPDH	22.99				
健常对照	DHX58	29.57	8.84	0.00	1.00	0.00
対象1	DHX58	28.37	7.04	-1.80	3.49	1.80
対象2	DHX58	29.78	9.73	0.89	0.54	-0.89
健常对照	EIF2AK2	26.71	5.97	0.00	1.00	0.00
対象1	EIF2AK2	24.82	3.49	-2.49	5.61	2.49
対象2	EIF2AK2	25.48	5.44	-0.54	1.45	0.54
健常对照	HERC5	28.68	7.95	0.00	1.00	0.00
対象1	HERC5	26.08	4.75	-3.19	9.14	3.19
対象2	HERC5	28.07	8.02	0.08	0.95	-0.08
健常对照	IFI44	27.07	6.34	0.00	1.00	0.00
対象1	IFI44	23.14	1.81	-4.53	23.07	4.53
対象2	IFI44	27.21	7.17	0.83	0.56	-0.83
健常对照	IFI44L	29.25	8.51	0.00	1.00	0.00
対象1	IFI44L	23.74	2.41	-6.10	68.67	6.10
対象2	IFI44L	29.56	9.52	1.01	0.50	-1.01
健常对照	IFI6	26.78	6.05	0.00	1.00	0.00
対象1	IFI6	24.07	2.74	-3.31	9.92	3.31
対象2	IFI6	26.00	5.96	-0.09	1.06	0.09
健常对照	IRF7	29.96	9.23	0.00	1.00	0.00
対象1	IRF7	29.00	7.67	-1.56	2.95	1.56
対象2	IRF7	29.35	9.30	0.08	0.95	-0.08
健常对照	PARP9	25.52	4.79	0.00	1.00	0.00
対象1	PARP9	24.42	3.09	-1.69	3.24	1.69
対象2	PARP9	24.12	4.08	-0.71	1.64	0.71
健常对照	PLSCR1	25.89	5.16	0.00	1.00	0.00
対象1	PLSCR1	24.08	2.76	-2.40	5.29	2.40
対象2	PLSCR1	24.15	4.11	-1.05	2.07	1.05
健常对照	SAMD9L	27.35	6.62	0.00	1.00	0.00
対象1	SAMD9L	24.75	3.43	-3.19	9.16	3.19
対象2	SAMD9L	26.27	6.22	-0.40	1.32	0.40

*ハウスキーピング遺伝子の平均CT:20.74

**ハウスキーピング遺伝子の平均CT:21.33

***ハウスキーピング遺伝子の平均CT:20.04

【表2】

表2.

試料名	標的名	CT	ΔCT	$\Delta \Delta CT$	$2^{-\Delta \Delta CT}$	$\log_2(2^{-\Delta \Delta CT})$
健常对照	ACTB	18.43				
対象3	ACTB	17.14				
対象4	ACTB	17.04				
対象5	ACTB	17.73				
健常对照	B2M	19.76				
対象3	B2M	18.61				
対象4	B2M	18.42				
対象5	B2M	20.13				
健常对照	GAPDH	23.73				
対象3	GAPDH	22.41				
対象4	GAPDH	22.09				
対象5	GAPDH	22.97				
健常对照	DHX58	29.22	8.58	0.00	1.00	0.00
対象3	DHX58	28.95	9.56	0.98	0.51	-0.98
対象4	DHX58	26.15	6.96	-1.62	3.07	1.62
対象5	DHX58	29.13	8.85	0.28	0.83	-0.28
健常对照	EIF2AK2	26.58	5.93	0.00	1.00	0.00
対象3	EIF2AK2	25.44	6.06	0.12	0.92	-0.12
対象4	EIF2AK2	23.28	4.09	-1.84	3.58	1.84
対象5	EIF2AK2	26.98	6.70	0.77	0.59	-0.77
健常对照	HERC5	28.43	7.79	0.00	1.00	0.00
対象3	HERC5	27.88	8.49	0.70	0.62	-0.70
対象4	HERC5	23.94	4.76	-3.03	8.18	3.03
対象5	HERC5	28.95	8.67	0.88	0.54	-0.88
健常对照	IFI44	26.98	6.34	0.00	1.00	0.00
対象3	IFI44	26.65	7.27	0.92	0.53	-0.92
対象4	IFI44	21.75	2.57	-3.77	13.66	3.77
対象5	IFI44	27.22	6.95	0.60	0.66	-0.60
健常对照	IFI44L	28.68	8.04	0.00	1.00	0.00
対象3	IFI44L	30.18	10.79	2.75	0.15	-2.75
対象4	IFI44L	23.10	3.91	-4.12	17.43	4.12
対象5	IFI44L	30.14	9.87	1.83	0.28	-1.83
健常对照	IFI6	26.51	5.87	0.00	1.00	0.00
対象3	IFI6	26.40	7.01	1.15	0.45	-1.15
対象4	IFI6	22.19	3.01	-2.86	7.27	2.86
対象5	IFI6	27.31	7.03	1.17	0.45	-1.17
健常对照	IRF7	30.06	9.42	0.00	1.00	0.00
対象3	IRF7	29.26	9.87	0.45	0.73	-0.45
対象4	IRF7	27.08	7.89	-1.53	2.89	1.53
対象5	IRF7	30.07	9.79	0.37	0.77	-0.37
健常对照	PARP9	25.66	5.02	0.00	1.00	0.00
対象3	PARP9	24.23	4.84	-0.18	1.13	0.18
対象4	PARP9	23.06	3.88	-1.15	2.21	1.15
対象5	PARP9	25.77	5.49	0.47	0.72	-0.47
健常对照	PLSCR1	26.14	5.49	0.00	1.00	0.00
対象3	PLSCR1	24.05	4.66	-0.83	1.78	0.83
対象4	PLSCR1	21.97	2.78	-2.71	6.56	2.71
対象5	PLSCR1	25.67	5.39	-0.11	1.08	0.11
健常对照	SAMD9L	27.10	6.46	0.00	1.00	0.00
対象3	SAMD9L	25.98	6.59	0.14	0.91	-0.14
対象4	SAMD9L	24.17	4.99	-1.47	2.77	1.47
対象5	SAMD9L	26.98	6.70	0.24	0.85	-0.24
ハウスキーピング遺伝子の健常对照平均CT: 20.64						
ハウスキーピング遺伝子の対象1平均CT: 19.39						
ハウスキーピング遺伝子の対象2平均CT: 19.19						
ハウスキーピング遺伝子の対象3平均CT: 20.28						

【0 2 3 4】

10

20

30

40

50

【表3】

表3.

	\log_2 倍率変化の合計 ($\text{SUM} \log_2(2^{-\Delta CT})$)	POISEスコア の前駆値	POISEスコア
対象1	30.26	13	57
対象2	-0.10	44	26
対象3	-6.20	50	20
対象4	24.10	20	50
対象5	-6.51	50	20

【0235】

10

発現プロファイリングから得られたPOISEスコアは、対象1については57、対象2については26、対象3については20、対象4については50、そして対象5については20であった。35以上のPOISEスコアを有する対象（例えば、対象1及び4）は、上昇したIFN-Iシグネチャーを有し、臨床試験に参加するために適格であると定義された。

【0236】

臨床試験に参加する対象の適格性はまた、8.725の閾値 $\text{SUM} \log_2(2^{-\Delta CT})$ を利用して評価することもできる。この閾値を利用すると、対象1及び4は、臨床試験への参加に適格である。

【0237】

20

図4は、35の閾値POISEスコアに基づいて、ベースライン又は上昇したIFN-Iシグネチャーを有すると判定された健常対照（HC）対象及びSLEドナーからの決定されたPOISEスコアの分布を示す。35以上のPOISEスコアを有する対象は、他の適格性要件が満たされていれば、試験への登録に適格であった。

【0238】

実施例3. POISEスコアの生成及び収集の自動化

POISEスコアを生成するための検証済みスプレッドシートの作成

Excelスプレッドシートは、最小限のユーザインターフェースでエクスポートされたViia7 qPCR機器の生データファイルからPOISEスコアを自動的に生成するように設計された。まず、Excelスプレッドシートのシート1には、ユーザが生のqPCRデータをコピーした指定のスペースが含まれていた。シート2では、 \log_2 の倍率変化に到達するために利用された全ての計算は、qPCR生データがシート1にコピーされた後に、目的の10遺伝子に自動的に投入した。計算は以下の通りであった。

1) 平均CT値は、以下のハウスキーピング遺伝子：ACTB、B2M、及びGAPDHについて決定した。

2) デルタCT（CT）は、10標的遺伝子のそれぞれのCTからハウスキーピング遺伝子の平均を減算することによって決定した。

3) プールした健常試料のCTを各SLE試料のCTから減算して、デルタデルタCT（CT）を決定した。

4) プールした健常対照と各SLE試料との間の倍率変化を、 $2^{-\Delta\Delta CT}$ を計算することによって決定した。

5) $2^{-\Delta\Delta CT}$ 倍率変化の基本2対数を決定した。

【0239】

スプレッドシートのシート3は、アレイ上で実行される各SLE試料のPOISEスコア計算式を含む。エンドユーザは、この番号をIWRISシステムに提出し、これは臨床現場に中継され、対象がIFN-Iシグネチャー包含基準を満たすかどうかを示した。このスプレッドシートは、POISEスコアを生成するために承認されたツールとして検証された。

【0240】

実施例4. POISE IFN-Iシグネチャー分析は、ELISAによるIFN-Iの

40

50

直接検出よりも高感度である

健常対照及びSLE患者試料を調べて、患者の血液から単離したRNAからのPOISEスコアと、同時に採取した同じ患者からの血清中のIFN- α タンパク質の直接レベルとの関係を決定した。高度に感受性の單一分子アレイプラットフォーム(Simoa)を利用してタンパク質定量を達成した。POISEアッセイは、この高度に感受性の高いプラットフォームを使用して、ELISAによる直接検出前の試料中のIFN- α 活性の定量化を可能にし、ドナー間でIFN- α 活性の健常ドナーレベルの区別を可能にする。IFN- α がELISAによって検出可能になると、POISEスコア及びIFN- α レベルが正の相関を示し、IFN- α 経路活性化のマーカーとしてのPOISEの特異性が再確認された。このデータは、POISEが、IFN- α 阻害剤処置を受けているSLE患者における薬力学的応答のロバストな測定も可能にするであろう健常ヒト対象においてさえIFN- α レベルを定量するための非常に高感度の手段であることを示した。図5は、健常(黒点)又はSLE対象(灰色点)におけるPOISEスコア及び血漿IFN- α 濃度(log(pg/ml))の相関を示す。

【0241】

実施例5. 健常ボランティア及び軽度から中度の全身性紅斑性狼瘡を有する参加者における安全性、忍容性、及び臨床応答(NCT0260978)

臨床試験設計は、実施例2及びこの実施例において記載される。この第1のヒト相I、2部、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設設計試験において、0.3mg/kg～1.5mg/kgの単回漸増静脈内静脈内(IV)用量又は1mg/kgの単回皮下用量を、健常なボランティア(パートA)に投与し、10mg/kgの複数回IV用量を、軽度から中度の全身性紅斑性狼瘡(SLE)を有する参加者(パートB)に投与した。

【0242】

結果の要約：JNJ-55920839の薬物動態プロファイルは、一般的に、健常なボランティア及びSLE参加者で類似していた。JNJ-55920839の生物学的利用能は、健常なボランティアにおいて約80%であった。抗薬物抗体は検出されなかった。SLEを有する参加者では、JNJ-55920839処置は、プラセボと比較した、全身性紅斑性狼瘡レスポンダー指数、全身性紅斑性狼瘡疾患活動性指標2000及び医師の総合評価によって測定された臨床応答と関連するようであった。感染は、試験の両方のパートで報告された最も一般的な有害事象であり、プラセボよりも曝露された場合に割合が数値的に増加した。SLEを有する2名の参加者において、皮膚の局所播種性帯状疱疹が報告された。

【0243】

結論：JNJ-55920839薬物動態プロファイルは、他のモノクローナル抗体と同様であり、健常なボランティア及びSLEを有する参加者において良好に忍容及安全であった。IFN- α シグネチャーの臨床応答及び調節不全は、プラセボと比較して、JNJ-55920839で改善された。

【0244】

研究の有意性

- ・JNJ-55920839は、健常なボランティア及びスクリーニングにおいてIFN- α 上昇を示す軽度から中度のSLEを有する参加者において安全であり、十分に忍容されることが見出された。
- ・軽度から中度のSLEを有する参加者において、JNJ-55920839の6回の10mg/kg IV投与後に、SRI応答、SLEDAI-2K応答、及び医師の総合評価の改善が観察された。
- ・POISE発現シグネチャーを参加者の包含のために利用し、この試験のパートBにおけるJNJ-55920839のPD効果を評価した。
- ・JNJ-55920839処置参加者は、プラセボ集団と比較して、全血中のIFN- α シグネチャー発現に対する顕著かつ意図された一時的PD効果を示した。
- ・感染事象は、試験剤への曝露と関連するように見えた。投与レジメンを最適化し、SLE

10

20

30

40

50

E 参加者に対する安全性を更に特徴付けるために、追加の試験が必要とされている。

【 0 2 4 5 】

健常なボランティア（パートA）についての包含基準は、18～55歳（境界値を含む）の年齢の男性又は女性、50～90kg（境界値を含む）の体重と、18～30kg/m²の肥満度指数を含む。女性ボランティアは、閉経後又は外科的に無菌であり、スクリーニング時に妊娠検査が陰性である必要があった。軽度から中度のSLE（パートB）を有する参加者の一般的な包含基準は、体重が最小40kgまで及び最大100kgまで（境界値を含む）であってよいことを除いて、健常なボランティアと同様であった。併用薬は投与量又は数によって制限されていた：経口コルチコステロイドを使用している場合、参加者は、初回投与の6週間前まで毎日プレドニゾン7.5mg以下の平均用量に相当する安定用量を投与されなければならない。抗マラリア薬（例えば、クロロキン及びヒドロキシクロロキン）の場合、参加者は初回投与の6週間前に安定投与を受けなければならず、各薬剤について指定された用量レベルを超えることなく、参加者は1つの免疫抑制薬に限定された（メトトレキサート 20mg/週、アザチオプリン/メルカプトプリン 2mg/kg/日、又はミコフェノール酸モフェチル/ミコフェノール酸等価物 2g/日）。ループス腎炎を有する参加者はまた、エントリー時にループスの能動的な腎外機能を示すことも求められた。更に、参加者は、登録時に以下の重要な基準を満たさなければならなかった：試験薬物の初回投与前3ヶ月以内に少なくとも1つの全身性紅斑性狼瘡疾患活動性指標2000（SLEDAI-2K）定義の非血清学的臨床活性を伴うループスの診断のための米国リウマチ学会（Petrí et al., Arthritis Rheum 64: 2677～86, 2012）からの基準のSystemic Lupus International Collaborating Clinics 改変。Systemic Lupus International Collaborating Clinics からの基準を満たすことに加えて、参加者は、最初の服用前の2ヶ月以内に、又は、1:80以上の陽性の抗核抗体価、又は、陽性の抗二本鎖デオキシリボ核酸試験、又は陽性の抗スミス抗体、陽性の抗リボ核タンパク質抗体及び/又は抗Ro抗体によるスクリーニングにおいて、及び上記の少なくとも1つに加えて、スクリーニングにおいて、POISEスコアを使用して評価されるような陽性のループスIFN-Iシグネチャースコアにおいて陽性であると血清学的に定義されなければならない。

【 0 2 4 6 】

試験の両方のパートについて、対象は、スクリーニング来院前4ヶ月以内に重篤な感染症を有していたか、治験責任医師に関係がある共存病状若しくは過去の病歴を有していたか、又は活性若しくは潜在性結核を有していた場合、除外した。

【 0 2 4 7 】

試験のパートAは、健常なボランティアにおけるJNJ-55920839又はプラセボの単回投与の安全性、忍容性、PK、及び免疫原性を評価した。コンピュータ生成ランダム化スケジュールを使用して、処置群にボランティアをランダムに割り当てる。0.3mg/kgから15.0mg/kgの範囲のJNJ-55920839又はプラセボの単回漸増IV用量を、IV注入として健常ボランティアの連続コホートに投与した。更なるコホートは、JNJ-55920839の単回の1mg/kg SC投与を受けた。

【 0 2 4 8 】

試験のパートBは、POISEスコアを使用して安全性、忍容性、臨床応答、PK、PD、及びSLEを有する参加者における免疫原性を調査した。6容量の、10mg/kgの10mg/kgのJNJ-55920839又はプラセボをIV注入として2週間毎に投与した。ランダム化を、人種/民族亜集団（アジア人/非アジア人）及び血清学的疾患活性の上昇したレベル（存在 [抗核抗体 1:160の力価又はループス自己抗体の存在] 又は不在 [抗核抗体不在又は<1:160の力価及びループス自己抗体なし]）によって層別化し、参加者を、コンピュータ生成のランダム化スケジュールに基づいて割り当てる。

【 0 2 4 9 】

10

20

30

40

50

試験対象は、試験薬物の投与の28日前までのスクリーニング来院を含めて、パートAについて約13週間及びパートBについて22週間関与した。健常なボランティアは、試験施設に6日間及び5晩滞在した。全ての対象は、1日目に試験薬を投与され、軽度から中度のSLEを有する参加者は、15, 29, 43, 57及び71日目に更なる投与を受けた。

【0250】

血液試料採取及び生体分析

試験薬物投与前、及び投与後最大63日までの様々な時点で、全てのパートAコホートの血液試料を採取した。パートBでは、血液試料を投与前及び最初の試験薬物投与後129日までの様々な時点で収集した。血清試料を分析して、 $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ の定量化の下限を有する検証された免疫アッセイ法を使用して、JNJ-55920839の濃度を決定した。更に、血清試料を使用して、検証されたアッセイ法を使用して、JNJ-55920839に対する抗体を評価した。

10

【0251】

IFN-Iシグネチャースコア(POISEスコア)

スクリーニング時のIFN-Iシグネチャーレベルに基づく参加者の登録を可能にするために、全血定量的ポリメラーゼ連鎖反応に基づく10遺伝子のIFN-I遺伝子シグネチャーを開発した。シグネチャー閾値の作成は、以下の遺伝子:DHX58、EIF2AK2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI6、IRF7、PARP9、PLSCR1、及びSAMD9Lに基づいて計算した。この遺伝子と閾値との組み合わせは、機械学習方法及び内部データセットを使用して経験的に導出され、SLE参加者に対して健常なボランティアを最良に分類した。このIFN-I遺伝子シグネチャーを、本試験において長手方向に採取された血液試料のRNA配列決定によっても定量化して、JNJ-55920839のPD及びプラセボアームにおける経時的なシグネチャーの安定性を評価した。

20

【0252】

非コンパートメントPK分析

Phoenix(商標)WinNonlin(登録商標)を使用して、非コンパートメント的PK分析を実施した(バージョン6.2.1; Triplos LP, USA)。平均終末消失半減期($t_{1/2}$)は、 $0.693/z$ として計算され、zは見かけの最終排出速度定数であり、対数変換濃度対時間曲線の末端対数線形相を使用した線形回帰によって推定された。SC投与後の溶質バイオアベイラビリティは、同じ用量のJNJ-55920839のSC及びIV投与後の血清濃度・時間曲線下面積の比から計算した。

30

【0253】

安全性及び臨床的応答評価

健常ボランティア(パートA)については64日まで、軽度から中度のSLEを有する参加者(パートB)については130日目まで安全性及び忍容性を評価した。安全性集団には、JNJ-55920839又はプラセボの任意の投与を受けた任意の対象が含まれた。評価には、有害事象(AE)評価、バイタルサイン測定、心電図測定、臨床検査、及び身体検査が含まれた。処置下で発現した有害事象(TEAE)は、Medical Dictionary for Regulatory Activitiesバージョン18.1(パートA)及び21.0(パートB)に従ってコード化した。

40

【0254】

応答評価及び患者が報告した生活の質の尺度には、SLEDAI-2K/SLEDAI-2Kレスポンダー指数(S2KRI-50)、British Isles Lupus Assessment Group(22)、Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index(CLASI)、Physician's Global Assessment(PGA)of Disease Activity、Short-form-36アンケート(SF-36)、EuroQol-5 dimensions-5 levels(

50

E Q - 5 D - 5 L) P a t i e n t D i a r y 及び J o i n t A s s e s s m e n t が含まれた。1、15、29、57、71、及び100日目に全ての評価を投与前に完了した。

【 0 2 5 5 】

結果

試験集団及び障害

パートAについては、ベルギーの単一施設からの48人の健常ボランティアを、J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 又はプラセボ (n = 12 ; 表4) の単回漸増IV (n = 30) 又はSC (n = 6) 用量を投与されるようにランダム化した。女性 (8 [16 . 7 %]) よりも男性 (40 [83 . 3 %]) ボランティアが多かった。パートAの試験集団の平均年齢は40 . 4 歳 (標準偏差 [SD] = 11 . 37) であり、平均肥満度指數及びベースライン体重はそれぞれ 25 . 27 kg / m² (SD = 2 . 61) 及び 78 . 77 kg (SD = 9 . 97) であった。プラセボ及びJ N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 ボランティアの人口統計学及び配置は同様であった (表4)。

【 0 2 5 6 】

【表4】

表4.

	JNJ-55920839(mg/kg)										
	プラセボ (n=12)	IV 0.3 (n=6)	IV 1 (n=6)	IV 3 (n=6)	IV 10 (n=6)	IV 15 (n=6)	SC 1 (n=6)	組み合わせ (n=36)	合計 (n=48)		
年齢(歳)											
平均(SD)	41.3 (9.81)	42 (10.28)	38 (13.08)	51.2 (4.88)	35.5 (11.61)	41.2 (11.84)	32.5 (13.13)	40.1 (11.95)	40.4 (11.37)		
性別、n(%)											
女性	3(25)	0	1(16.7)	2(33.3)	0	1(16.7)	1(16.7)	5(13.9)	8(16.7)		
男性	9(75)	6(100)	5(83.3)	4(66.7)	6(100)	5(83.3)	5(83.3)	31(86.1)	40(83.3)		
人種、n(%)											
黒色人種／アフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(2.8)	1(2.1)		
白色人種	12(100)	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	5(83.3)	35(97.2)	47(97.9)		
体重(kg)											
平均(SD)	82.7 (9.157)	79.87 (8.709)	75.58 (7.639)	79.85 (6.775)	81.25 (4.819)	77.87 (14.578)	70.32 (13.722)	77.46 (10.006)	78.77 (9.972)		
BMI(kg/m ²)											
平均(SD)	26.22 (2.829)	25.02 (2.807)	24.88 (2.278)	26.57 (1.269)	24.42 (1.537)	25.65 (2.604)	23.22 (3.455)	24.96 (2.491)	25.27 (2.607)		

BMI=肥満度指數; IV=静脈内; SC=皮下; SD=標準偏差

【 0 2 5 7 】

パートBについては、7か国の19の施設からの軽度から中度のSLEを有する28名の参加者を、試験薬物を受けるためにランダム化した (n = 20 ; 10 mg / kg IV) 又はプラセボ (n = 8 ; 表5)。男性 (1 [3 . 6 %]) 参加者よりも女性 (27 [96 . 4 %]) が多かった。これらのうち、15名 (53 . 6 %) の参加者が自身をアジア人と記載し、2名 (7 . 1 %) が黒人／アフリカ系アメリカ人であり、11名 (39 . 3 %) が白人であった。試験集団の平均年齢は35 . 9年 (SD = 9 . 30) であり、平均肥満度指數は 22 . 5 kg / m² (SD = 3 . 42) であり、平均ベースライン重量は 58 . 4 kg (SD = 8 . 77) であった。ベースライン特性 (疾患、Systemic Lupus International Collaborating Clinicsからの基準、及びループス腎炎分類) 及び人口統計学は、試験薬物コホートとプラセボコホートとの間で十分にバランスがとれていた (表5)。ベースラインでの選択された以前の薬物 (メトトレキサート、全身コルチコステロイド、及びクロロキン／ヒドロキシクロロキン) 及び併用薬の全体的な使用は、プラセボと試験薬物コホートの両方でバランスがとれていた。

【 0 2 5 8 】

10

20

30

40

50

【表5】

表5.

	プラセボ(n=8)	JNJ-55920839 10mg/kg IV(n=20)	合計(n=28)
年齢(歳)			
平均(SD)	39.5(8.00)	34.5(9.58)	35.9(9.30)
性別、n(%)			
女性	8(100.0%)	19(95.0%)	27(96.4%)
男性	0	1(5.0%)	1(3.6%)
人種、n(%)			
黒色人種／アフリカ系 アメリカ人	0(0%)	2(10.0%)	2(7.1%)
アジア人種	4(50.0%)	11(55.0%)	15(53.6%)
白色人種	4(50.0%)	7(35.0%)	11(39.3%)
体重(kg)			
平均(SD)	56.3(6.90)	59.2(9.45)	58.4(8.77)
BMI(kg/m ²)			
平均(SD)	22.1(3.48)	22.6(3.47)	22.5(3.42)
ベースラインSLEDAI -2K(0~105)			
平均(SD)	9.5(3.16)	9.0(3.63)	9.1(3.45)
ベースラインPGA (VAS 0~10cm)			
平均(SD)	3.0(1.41)	2.9(1.32)	2.9(1.32)
疼痛及び炎症を伴う ベースライン関節			
平均(SD)	2.8(2.71)	1.2(0.89)	1.6(1.73)
抗RNP			
陽性	2(25.0%)	11(55.0%)	13(46.4%)
陰性	6(75.0%)	9(45.0%)	15(53.6%)
抗スミス			
陽性	2(25.0%)	5(25.0%)	7(25.0%)
陰性	6(75.0%)	14(70.0%)	20(71.4%)
抗SSA/Ro			
陽性	3(37.5%)	15(75.0%)	18(64.3%)
陰性	5(62.5%)	4(20.0%)	9(32.1%)
抗核抗体			
平均(SD)	580.0(832.21)	1130.0(1178.88) ^a	946.7(1089.63) ^b
抗二本鎖DNA			
平均(SD)	85.0(107.17)	126.7(173.17) ^c	113.8(154.90) ^d

BMI=肥満度指数; IV=静脈内; PGA=医師による疾患活性の全体的評価; RNP=リボ核タンパク質; SD=標準偏差; SLE=全身性紅斑性狼瘡; SLEDAI-2K=全身性紅斑性狼瘡疾患活動性指標2000; SSA/Ro=SSA/Ro抗原; VAS=視覚的アナログスケール

a. n=16

b. n=24

c. n=18

d. n=26

【0259】

合計46名の健常ボランティアが試験のパートAを完了し、25名の参加者がパートBを完了した。試験薬物コホートからの2名のボランティアはパートAを完了しなかった; 理由には、水疱性鼓膜炎(myringitis bullosa)のAE及び試験からの選択的中止が含まれた。両方のボランティアは、早期の終了来院を完了した。合計3人の参加者は、研究のパートBを完了しなかった; 参加を終了させる理由には、AE(n=1、鼠径疼痛:リンパ性腺腫)及び「他の理由」(n=2; 参加者はランダム化されたが、投薬前の、排他的心電図異常に起因して投与されなかった)が含まれた。

【0260】

10

20

30

40

50

スクリーニング時の P O I S E スコア

本試験における主要な目的の 1 つは、スクリーニング時に上昇した I F N - I シグネチャースコアを有する参加者における I F N - I シグネチャーに対する J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 の影響を評価することであった。I F N - I シグネチャーを、P O I S E を使用して評価した。スクリーニングされた S L E 参加者からの P O I S E スコアは、健常対照試料と S L E 集団との分離、並びに S L E 集団内の P O I S E スコアの二峰性分布の両方を明らかにした(図 6)。スクリーニングスコアはまた、他のコホートと比較して、台湾からの参加者のコホートにおいて優占的に閾値を超える P O I S E スコアが明らかになった。

【 0 2 6 1 】

統計学的有意性に達していないが、ベースライン P O I S E スコアは、非レスポンダー集団よりも J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 レスポンダー集団でわずかに高かった(図 7)。1 名の参加者は、スクリーニング時に I F N - I 陽性であったにもかかわらず、ベースライン時に陰性であった。この参加者は、試験の残りの部分について I F N - I シグネチャー カットオフ未満のままであった。

【 0 2 6 2 】

薬物動態

0 . 3 m g / k g ~ 1 5 m g / k g の用量範囲にわたる J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 の単回 I V 注入後、最大 P K 濃度及び血清濃度 - 時間曲線下面積のほぼ用量依存的かつ用量比例的な増加があった。平均 $t_{1/2}$ は、健常ボランティアにおける I V 注入(2 0 . 7 日 ~ 2 4 . 6 日)及び S C 注射(2 4 . 6 日)後に同様であった。同じ用量での I V 注入との比較に基づいて、S C 注射として投与された J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 の絶対生物学的利用能は、およそ 8 0 % と推定された。

【 0 2 6 3 】

初回投与後の P K プロファイルは、二峰性の性質で、健常ボランティアと比較して、軽度から中度の S L E を有する参加者において同様であった。J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 (1 0 m g / k g) の複数回 I V 注入後の S L E の参加者については、定常状態は、4 3 日間の処置(投与 4)内で達成された。投与 6 後の平均 $t_{1/2}$ は、1 4 . 8 日であった。

【 0 2 6 4 】

免疫原性

健常ボランティアにおける 0 . 3 m g / k g ~ 1 5 m g / k g の J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 I V 若しくは 1 m g / k g の S C の単回投与、又は軽度から中度の S L E を有する参加者における 1 0 m g / k g の J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 I V の複数回投与後に、J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 に対する抗体を発症した対象はいなかった。

【 0 2 6 5 】

S L E による参加者の臨床応答

1 0 0 日目の 4 点以上の改善(S R I - 4)を伴う全身性紅斑性狼瘡レスポンダー指数全体は、J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 を投与された参加者が、プラセボを投与された参加者よりも数値的に高い奏効率を有したことを見た(それぞれ 3 1 . 3 % 対 0 % ; 図 8)。J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 コホートは、S L E D A I - 2 K 及び S 2 K R I - 5 0 に対してプラセボコホートよりも大きな減少を示した。S L E D A I - 2 K の 1 0 0 日目のベースラインからの平均割合変化は、それぞれ、2 3 . 7 4 (S D = 2 7 . 0 6) 対 8 . 9 3 (S D = 1 3 . 1 4) の減少であった; S 2 K R I - 5 0 に対する 1 0 0 日目のベースラインからの平均割合変化は、それぞれ、5 1 . 7 7 (S D = 2 4 . 7 6) 対 2 5 . 8 4 (S D = 2 2 . 1 6) の減少であった。P G A におけるベースラインから 1 0 0 日目までの平均割合変化は、プラセボコホートよりも J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 コホートについてより大きかった(それぞれ、1 9 . 6 0 [S D = 3 6 . 2 5] 対 6 . 0 9 [S D = 2 9 . 1 5] の減少)。

【 0 2 6 6 】

更に、J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 コホートは、プラセボコホートよりも、数値的により少ない数の膨潤した関節を呈した。全体的な C L A S I 活性について J N J - 5 5 9 2 0 8 50

39とプラセボとの間に差はなかった（それぞれ - 27.3% 対 - 20.4%）が、ベースライン活性は低かった。いくつかの臨床転帰及び患者報告転帰について、ベースラインから処置後までの処置コホート間で変化は観察されなかった（British Isles Lupus Assessment Groupあたりの新たなA又は2Bシフトなし、1日目から100日目までのSLEDAIフレアまでの時間、並びにEQ-5D-5L及びSF-36の全体スコア又は個々のドメイン）。

【0267】

薬力学

RNA-配列分析は、血液中のPOISEスコアを使用して測定されるIFN-1シグネチャーの時間的抑制が迅速であり、1日目から71日目までの投与期間を通してJNJ-55920839レスポンダーと非レスポンダー（100日目のSRI-4）との間でほぼ同等であり、シグネチャーレベルが登録組み入れのためのカットオフスコアに近いことを示した。対照的に、プラセボ群は、経時的なPOISEスコアの有意な変化を示さなかった（図9）。71日目の最後の投与後、JNJ-55920839レスポンダーは86日目まで持続的なPOISEスコア抑制を示し、130日目にプラセボレベルに達したが、JNJ-55920839非レスポンダーシグネチャーレベルは79日目にプラセボレベルに急速に達した（図9）。

10

【0268】

安全性及び認容性

パートAの間、48人の健常ボランティアの39人（81.3%）は、1つ以上のTEAEを経験したことが報告されている。最も一般的なTEAEは、感染症及び感染症のシステム器官クラス（SOC）（12/48 [25%]）で報告され、感染症を経験しているJNJ-55920839に曝露されたボランティアの割合がプラセボに曝露されたボランティアよりも高かった（それぞれ27.8%対16.7%；表6）。試験薬の用量の増加と感染症を経験したボランティアの割合との間に関連がある可能性があった。感染症のTEAEは全て非重篤であった。

20

【0269】

JNJ-55920839で処置された健常ボランティアにおける1つの感染は、自らの裁量での中断をもたらした。このボランティアは、従来の治療に応答した水疱性鼓膜炎を経験した。追加の感染／感染が観察され、主に上気道であり、重篤ではなかった；帯状疱疹の症例は認められなかった。

30

【0270】

研究のパートBの間、両方のコホートでTEAEの同様の割合が観察され、合計20人の参加者が1つ以上のTEAEを経験したことを報告した。パートAと同様に、報告された最も一般的なTEAEは、感染症及び感染症のSOCであった（10 [38.5%] 参加者）。しかしながら、プラセボコホートと比較して、JNJ-55920839処置コホートではより高い割合であった（それぞれ50%対12.5%；表7）。JNJ-55920839コホートで観察された感染症には、一般的な細菌及びウイルス感染症、並びに局所播種性帯状疱疹の2つの重篤な有害事象が含まれた。胃腸障害のSOCにおける事象のより高い割合もまた、プラセボコホートと比較して、JNJ-55920839コホートで報告された（それぞれ16.7%対0%の参加者）。しかしながら、これらのTEAEは、特定の診断ではなく全ての症状であった。

40

【0271】

重篤なTEAEは、JNJ-55920839コホートからの2名（7.7%）の参加者によって報告され、2名の帯状疱疹症例（7.7%）及び1名の参加者（3.8%）における早産が含まれた。プラセボコホートにおいて重篤なTEAEは報告されなかった。JNJ-55920839 10mg/kg IVで処置された1人の参加者は、鼠径部痛（リンパ節症）の非重篤なTEAEのため参加を中止し、これは調査者によって試験薬に関連している可能性があると考えられ、最終的に消散した。帯状疱疹の症例は、研究薬に関連するものと考えられた。その結果、研究への参加を中止し、参加者／除外基準を、既往歴

50

のいずれかの時点で、播種性形態の帯状疱疹を発症する素因を既に示している参加者を除外するように修正した。両方とも事象の発症前に全ての計画された用量を受けていたので、これらの参加者に関しては何もしなかった。早産の重篤な T E A E を有する参加者は健常な乳児を出産し、その出産は 37 週の 2 日以内（満期妊娠）であった。参加者又は乳児に関連する他の問題は報告されず、これは試験研究者によって試験薬に関連しないと考えられた。

【 0 2 7 2 】

注入反応は報告されず、局所注射部位反応性は試験薬物に起因しなかった。J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 で処置された対象のベースライン後の化学的又は血液学的値に臨床的に有意な増加はなかった。

【 0 2 7 3 】

【 表 6 】

表 6.

	プラセボ (n=12)	JNJ-55920839(mg/kg)							
	IV 0.3 (n=6)	IV 1 (n=6)	IV 3 (n=6)	IV 10 (n=6)	IV 15 (n=6)	SC 1 (n=6)	組み合わせ (n=36)	合計 (n=48)	
フォローアップの平均持続時間(週)	12.4	13.2	10.4	15.2	13.8	11	10.8	12.4	
1つ以上の処置下で発現した有害事象を有する対象、n(%)	2(16.7)	1(16.7)	2(33.3)	1(16.7)	4(66.7)	1(16.7)	1(16.7)	10(27.8)	
システム器官クラス／選好期間、n(%)									
感染及び寄生	2(16.7)	1(16.7)	2(33.3)	1(16.7)	4(66.7)	1(16.7)	1(16.7)	10(27.8)	
鼻炎	0	0	2(33.3)	1(16.7)	2(33.3)	0	0	5(13.9)	
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1(16.7)	1(16.7)	1(16.7)	3(8.3)	
腸蠕虫症	1(8.3)	0	0	0	0	0	0	1(2.1)	
胃腸炎	1(8.3)	0	0	0	0	0	0	1(2.1)	
水疱性鼓膜炎	0	1(16.7)	0	0	0	0	0	1(2.1)	
ウイルス感染	0	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(2.1)	

注: 各試験段階におけるランダム化された処置対象の数を分母として百分率を計算した。発生率は、事象の数ではなく、少なくとも1つの有害事象を経験している対象の数に基づくものである。有害事象は、MedDRAバージョン18.1を使用してコード化される。

IV=静脈内; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SC=皮下

【 0 2 7 4 】

【 表 7 】

表 7.

	プラセボ (n=8)	JNJ-55920839 10mg/kgIV(n=18)	合計 (N=26)
フォローアップの平均持続時間(週)	18.7	18.7	18.7
1つ以上の処置下で発現した有害事象を有する対象、n(%)	1(12.5)	9(50.0)	10(38.5)
システム器官クラス／選好期間、n(%)			
感染及び寄生	1(12.5)	9(50.0)	10(38.5)
鼻咽頭炎	1(12.5)	5(27.8)	6(23.1)
尿路感染症	0	3(16.7)	3(11.5)
帯状疱疹	0	2(11.1)	2(7.7)
外陰腫瘍	0	2(11.1)	2(7.7)
鼻咽頭炎	0	1(5.6)	1(3.8)
上気道感染症	0	1(5.6)	1(3.8)
膿感染	1(12.5)	0	1(3.8)

注: 各処置群におけるランダム化された処置対象の数を分母として百分率を計算した。発生率は、事象の数ではなく、少なくとも1つの有害事象を経験している対象の数に基づくものである。有害事象は、MedDRAバージョン21.0を使用してコード化される。

IV=静脈内; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activity

【 0 2 7 5 】

考察

J N J - 5 5 9 2 0 8 3 9 、すなわち、複数の I F N - サブタイプ及び I F N - を標的とする完全ヒト免疫グロブリン G 1 カップバモノクローナル抗体が、上昇した I F N - I シグネチャーを有する S L E を有する参加者におけるこれらの I F N の活性を特異的に中和する臨床的利点を探求するために開発された。この第 I 相試験は、I V 投与及び S C 投

10

20

30

40

50

与の両方後のヒトにおける安全性、忍容性、PK、免疫原性、PD及び臨床応答の最初の試験であった。JNJ-55920839は、0.3mg/kg～15mg/kgのIV用量範囲にわたって線形PKを示し、IV投与とSC投与との間で同様の平均t_{1/2}を有した。健常ボランティア及び軽度から中度のSLEを有する参加者では、これらの参加者でわずかに低いクリアランスが観察されたにもかかわらず、同様のPKプロファイルが観察された。この第1のヒト試験において、JNJ-55920839に対する処置誘導抗薬物抗体は観察されなかった。これは、意図された患者集団における反復投与を表すものではない場合がある。

【0276】

全体として、SRI-4応答、SLEDAI-2K応答及びPGAによって判断した場合、2週間に毎に10mg/kgの用量(6回の用量)のJNJ-55920839は、プラセボよりも数値的に良好な臨床応答に関連していた。関節カウントは、プラセボ及びJNJ-55920839コホートにわたって有意なベースライン差を示し、比較を困難にしたが、JNJ-55920839コホートは、腫脹した関節の数の数値的により大きな減少を示した。ベースラインで有意なCLASI活性を有する参加者はほとんどおらず、そのため、この評価測定では比較が困難であった。しかしながら、JNJ-55920839とプラセボとの間に差は見られなかった。患者報告結果測定値(SF-36及びEQ-5D-5L)には改善は認められなかった。臨床評価ツールによって測定された臨床応答は、有望であるが、これは、試験が臨床的有効性応答を検出するための力を与えられなかつたためである。十分に効力がある追加の用量設定試験は、臨床応答のためのJNJ-55920839の投薬レジメンを更に最適化することができる。

【0277】

JNJ-55920839は、単回投与後に健常ボランティアの間で全体的に忍容性が高かった。注入反応は報告されず、局所注射部位反応性は試験薬物に起因しなかった。試験のパートAでは重篤なAEは発生しなかった。感染は最も一般的なAEであり、可能な用量応答を示した。JNJ-55920839で処置された健常ボランティアにおける1つの感染は、自身の裁量で中止をもたらした。このボランティアは、予想される時間過程で応答した抗生物質療法を必要とする、水疱性鼓膜炎を経験した。更なる感染/侵襲が観察されたが、これらは重篤ではなく、試験への参加に影響を与えたなかった。健常ボランティアには、帯状疱疹の症例は認められなかった。

【0278】

パートBでは、JNJ-55920839処置の全過程に曝露された軽度から中度のSLEを有する参加者において、局所播種性帯状疱疹感染の2例が観察された。両方の症例は、従来の治療後に続発症なしに消散した。帯状疱疹の再活性化は、併用療法及びSLEと共に増大することが知られており、IFN-Iを遮断する他の薬剤(Furie et al., Arthritis & Rheumatology, 69:376~86, 2017; Khamashita et al., Ann Rheum Dis 75:1909-16, 2016)。この試験では、帯状疱疹又は他の特定のウイルス感染の広範な伝播の証拠はなかった。早産の重篤なTEAEは、参加者が妊娠してから満期まで2日以内であったので、臨床的に重要であるとは考えられない。実験室パラメータ、バイタルサイン、身体検査、又は心電図所見について、ベースラインからの臨床的に有意な変化は観察されなかった。試験の両方の部分における感染率の増加は、感染リスクがJNJ-55920839で増加しているかどうかを理解するために、更なる調査を必要とする。注目すべき研究限界は特定されなかった。

【0279】

JNJ-55920839は、健常ボランティアと、軽度から中程度のSLEを有する参加者との両方において良好に忍容された。臨床測定は、JNJ-55920839コホートにクラスター化されたレスポンダーを示した。JNJ-55920839の安全性プロファイルは、AEとしての感染の発症にわずかな懸念を受けて許容可能であった。POISEスコアを使用してIFN-Iシグネチャーを含めるために本研究で使用されるスクリ

10

20

30

40

50

ーニング戦略は、将来の研究に有用であり得る。

【0280】

JNJ-55920839で処置された参加者からの長期的血液試料は、プラセボに対し明らかなPD効果を示した。これらのデータはまた、JNJ-55920839レスポンダーが、非レスポンダーと比較して、投与期間中（1日目～71日目）にIFN-Iシグネチャーのより深いレベルの抑制を達成しなかったことを示した。この観察にもかかわらず、参加者登録のためのPOISEスコアの使用は、アニフロルマブ第2相研究結果によって示されるように、IFN-I阻害に対するレスポンダーを濃縮することが予想されるであろう（Furie et al., Arthritis & Rheumatology 69: 376～86, 2017）。興味深いことに、この試験ではプラセボ応答は観察されなかった。これは、ウステキヌバム第2相分析と一致するものであって、ベースラインにおいて、より低いプラセボ応答速度が、より高いIFN-Iシグネチャーレベルを有する対象において観察されたことを示した（van Vollenhoven et al., Lancet 392: 1330-9, 2018）。この観察は、ベースラインにおける高いIFN-Iシグネチャーを有するSLE対象が、標準治療療法に反応しにくいことを示唆している。したがって、基準時に高いIFN-Iシグネチャーを有する参加者の濃縮は、SLE試験におけるプラセボ応答を最小限に抑えるための戦略であり得る。驚くべきことに、JNJ-55920839レスポンダーと非レスポンダーとの間で72日目と100日目との間の最終投与後にPD差が観察され、この場合、JNJ-55920839レスポンダーは一貫してIFN-Iシグネチャーの抑制を示し、非レスポンダーは79日目までにプラセボと同様のレベルに達した。非レスポンダーが、投与後のこの期間中に類似するレベルのIFN-Iシグネチャー抑制を示さなかつた理由は、現在のところ不明であり、これは抑制のレベルが投与期間中には大きく類似していたためである。この試験からの血清試料は、これらの非レスポンダーの参加者において抗薬物抗体を明らかにしなかつた。試料サイズのためにこの研究には明確な制限があるが、これらのデータは、この期間中にシグネチャーの抑制を維持できなかつた参加者が研究から中止されるか、又は別の研究に切り替えられる適応試験設定でこの投与後評価を使用する可能性を示している。

【0281】

この試験からの別の興味深い所見は、IFN-Iシグネチャー抑制の最大レベルがJNJ-55920839の初回投与直後に見られたことであった。この試験からの明確な免疫原性所見を考えると、この初期の迅速な抑制がその後の投与後に維持されなかつた理由は不明である。初回投与後のIFN-Iシグナル伝達の即時抑制を代償するために代償性因子が誘導された可能性があるが、そのような因子は同定されていない。79日目（最終投与のおよそ1週間後）にピークとなる最後の投与後に見られたIFN-I抑制が、この試験において認められた2番目に大きいレベルのIFN-I抑制であり、JNJ-55920839レスポンダー群においてのみ生じたことも興味深い。いずれの場合においても、IFN-Iシグネチャーのレベルが決して健常対照群において認められるレベルに持続的に達しておらず、このことは、抗IFN R活性を有する試験を含む他の試験からのデータ、例えば、アニフロルマブと一致している（Furie et al., Arthritis & Rheumatology 69: 376～86, 2017）。健常対照において観察されるレベルまでのIFN-Iシグネチャーの完全な抑制がないにもかかわらず、レスポンダーが、IFN-I阻害剤を使用するこの試験及び他のSLE試験において特定され、このことは、IFN-Iシグネチャーの完全な正規化が、SRI-4機器を使用して臨床的効果を達成するために必要とされないことを示している。

【0282】

これらの所見に基づいて、SLEの処置のための用量及びレジメンを含むJNJ-55920839の更なる研究が正当化される。

10

20

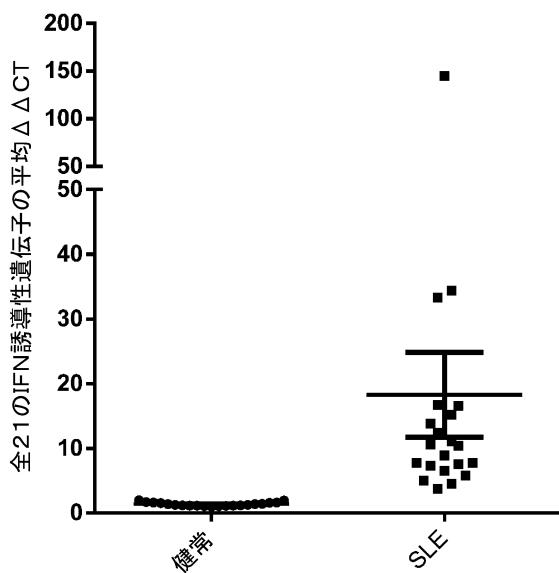
30

40

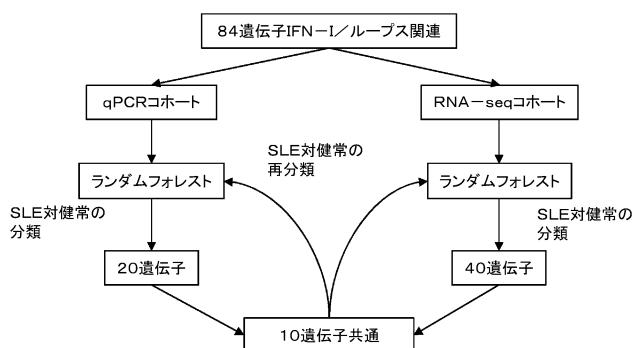
50

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】



10

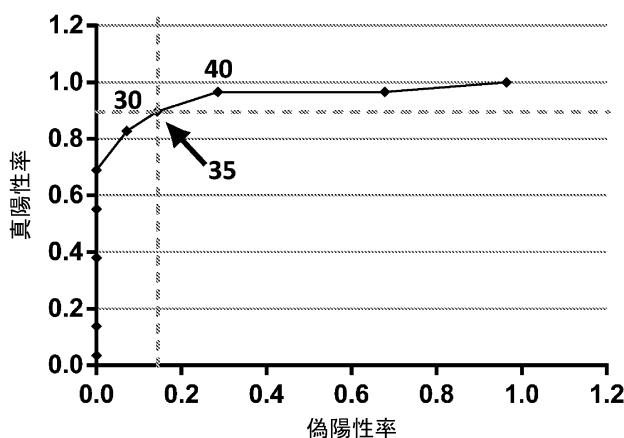
20

30

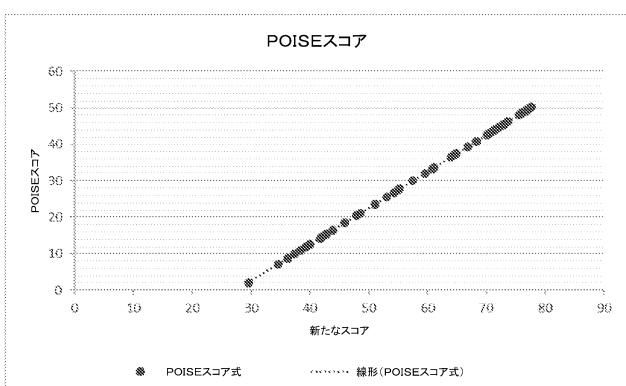
40

50

【図 2】



【図 3】



10

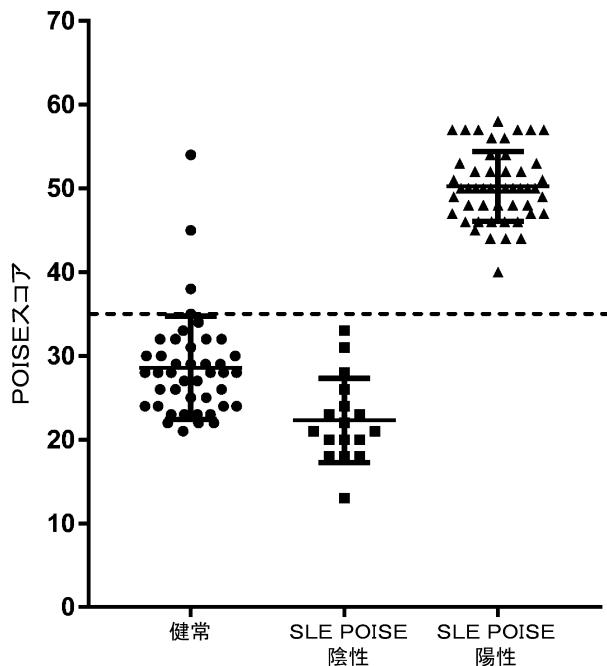
20

30

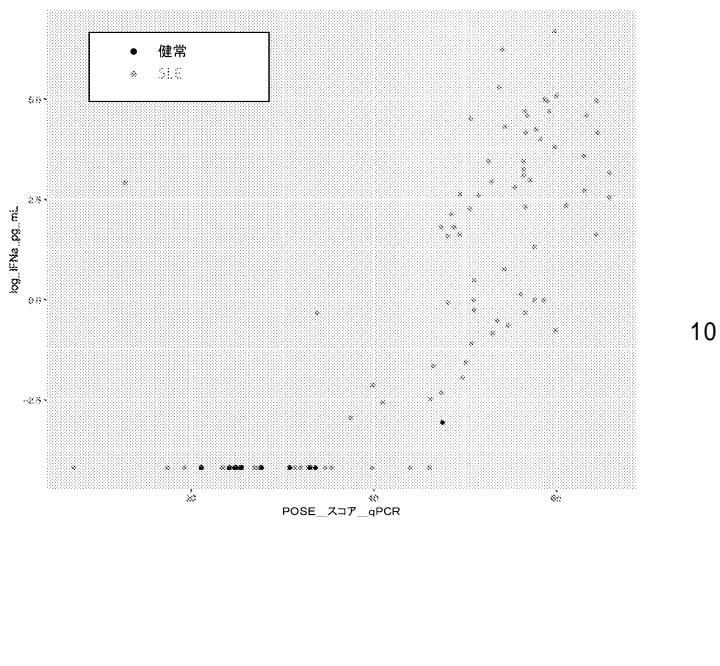
40

50

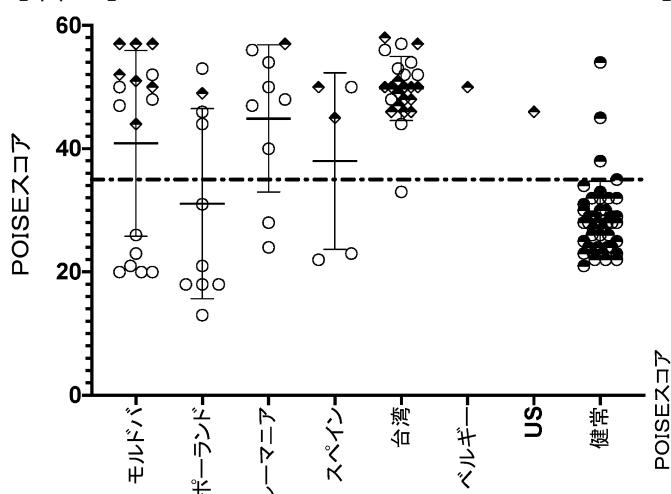
【図4】



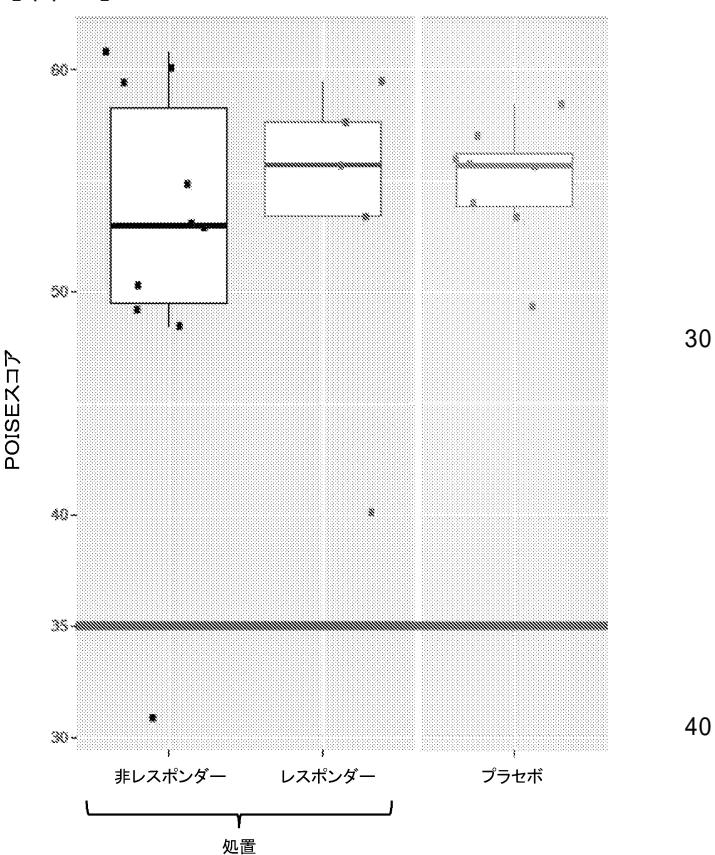
【図5】



【図6】

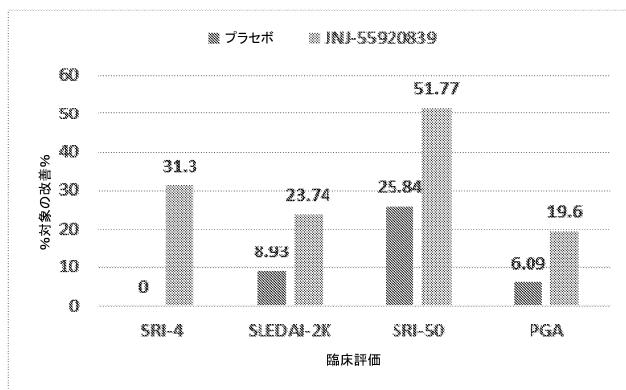


【図7】

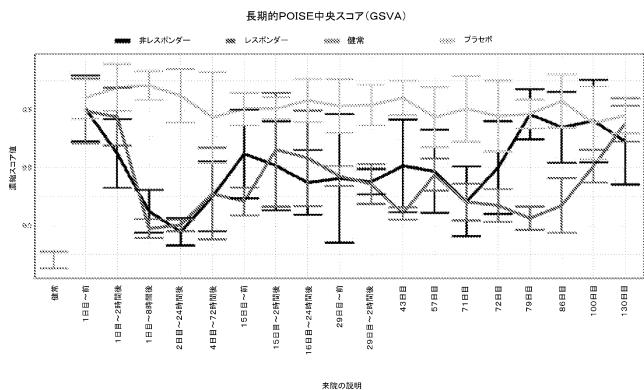


◆ ランダム化された対象(パートB)
 ○ スクリーニング失敗(パートB)
 ● 健常ボランティア(パートA)

【図8】



【図9】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB19/59178
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 39/395, 38/21; C07K 16/24; C12Q 1/68 (2020.01) CPC - A61K 39/395, 38/21, 39/001141; C07K 16/24; C12Q 1/68		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/200165 A1 (JANSSEN BIOTECH, INC.) 30 December 2015; page 119, paragraph 2; claims 1, 38	1-33
A	WO 2008/070137 A2 (MEDIMMUNE, INC.) 12 June 2008; page 98, table 21; claims 1, 24, 28-29	1-33
A	WO 2010/120759 A1 (SCHERING CORPORATION) 21 October 2010; claims 4-5	1-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 22 January 2020 (22.01.2020)		Date of mailing of the international search report 19 FEB 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I テーマコード(参考)

A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	F
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	U
C 1 2 Q	1/6851(2018.01)	A 6 1 P	13/12	
C 1 2 Q	1/6837(2018.01)	A 6 1 P	3/10	
C 0 7 K	16/24 (2006.01)	C 1 2 Q	1/6851	Z
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 1 2 Q	1/6837	Z
		C 0 7 K	16/24	Z N A
		C 0 7 K	16/28	

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,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,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,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

弁理士 星川 亮

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 セサロニ , マッテオ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19477 , スプリング ハウス , マッキーン ロード 1400

(72)発明者 シエブリエ , マーク

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19477 , スプリング ハウス , マッキーン ロード 1400

(72)発明者 ジョーダン , ジャラット

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02142 , ケンブリッジ , メイン ストリート 255

(72)発明者 シュライター , ジェシカ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19477 , スプリング ハウス , マッキーン ロード 1400

F ターム(参考) 4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ08 QQ53 QR08 QR55 QR62 QS25 QS34

QX02

4C084 AA17 NA05 NA14 ZA891 ZA892 ZA941 ZA942 ZA961 ZA962 ZB031

ZB032 ZB081 ZB082 ZB151 ZB152 ZC351 ZC352 ZC411 ZC412 ZC541 ZC542

4C085 AA13 AA14 BB17 BB18 CC21 DD62 EE01 GG01

4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74 GA26