

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年5月14日(2020.5.14)

【公表番号】特表2019-508448(P2019-508448A)

【公表日】平成31年3月28日(2019.3.28)

【年通号数】公開・登録公報2019-012

【出願番号】特願2018-548207(P2018-548207)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/706	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	35/28	(2015.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/706	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	35/28	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	45/00	
C 0 7 K	16/28	Z N A
C 0 7 K	16/46	

【手続補正書】

【提出日】令和2年3月31日(2020.3.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 8 7】

第1b相非盲検用量設定試験(実施例1)に登録された3名の患者から観察されたデータは、シミュレーションデータに重ねられた(図3参照)。ギザギザ線間の領域の「不明瞭さ」は残差変動によるものである。図3は、測定及びシミュレートされたベドリズマブ血清濃度の経時変化を図示する。この図では、1人の患者におけるベドリズマブ濃度は、

投与の直後を除いて 10 μ g / m² に達しなかった。もう 1 人の患者は、2 度目の投与後、数日の間に 10 μ g / m² 超のベドリズマブを維持したが、1 度目の投与ではしなかった。3 人目の患者は、最初の投与後、数日の間に 10 μ g / m² 超のベドリズマブを維持した。

【表4】

配列番号1

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ala Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp
 115 120 125
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 130 135 140
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 145 150 155 160
 Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 180 185 190
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

【表5】

195	200	205	
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn			
210	215	220	
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro			
225	230	235	240
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu			
245	250	255	
Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
260	265	270	
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
275	280	285	
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
290	295	300	
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
305	310	315	320
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
325	330	335	
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
340	345	350	
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
355	360	365	
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn			
370	375	380	
Gln Val Ser Leu Tar Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
385	390	395	400
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr			
405	410	415	

【表6】

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

配列番号2

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

【表7】

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

配列番号3

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser
 20 25 30
 Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly

【表8】

85	90	95
Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
100	105	110
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
115	120	125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
130	135	140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
145	150	155
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
165	170	175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
180	185	190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
195	200	205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	

配列番号4

SEQ ID NO:4

Ser Tyr Trp Met His

1 5

配列番号5

SEQ ID NO:5

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

1 5 10 15

Gly

【表9】

配列番号6

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

1 5 10

配列番号7

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

1 5 10 15

配列番号8

Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

配列番号9

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr

1 5

配列番号10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

【表10】

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala			
85	90	95	
Leu Gln Thr Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Lys Val Glu Ile Lys			
100	105	110	

配列番号11

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
20	25	30	
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe			
50	55	60	
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly			
100	105	110	
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115			

本発明は次の実施態様を含む。

[1]

移植片対宿主病（GvHD）を予防する方法であって、

同種造血幹細胞移植 (a l l o - H S C T) を受けているヒト患者に、ヒト 4 7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体を投与するステップを含み、前記ヒト化抗体は前記患者に下記の投与レジメン：

a . 前記ヒト化抗体を 75 m g 、 300 m g 、 450 m g または 600 m g の初期投与量で a l l o - H S C T の前日に点滴静注；

b . 続いて前記ヒト化抗体の 75 m g 、 300 m g 、 450 m g または 600 m g の第 2 の投与を前記初期投与の約 2 週間後に点滴静注；

c . 続いて前記ヒト化抗体の 75 m g 、 300 m g 、 450 m g または 600 m g の第 3 の投与を前記初期投与の約 6 週間後に点滴静注；

に従って投与され、

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

軽鎖 : C D R 1 配列番号 7

C D R 2 配列番号 8 及び

C D R 3 配列番号 9 ならびに

重鎖 : C D R 1 配列番号 4

C D R 2 配列番号 5 及び

C D R 3 配列番号 6

を含む、前記方法。

[2]

前記投与計画がグレード I I G v H D 、グレード I G v H D または G v H D のない結果をもたらす、上記 [1] に記載の方法。

[3]

前記予防が造血幹細胞輸注時に持続した 4 7 遮断をもたらす、上記 [1] または [2] に記載の方法。

[4]

タクロリムスが前記ヒト患者に共投与される、上記 [1] 、 [2] 、または [3] に記載の方法。

[5]

メトトレキサートが前記ヒト患者に共投与される、上記 [1] ~ [4] のいずれかに記載の方法。

[6]

前記ヒト化抗体が前記患者に約 30 分にわたって投与される、上記 [1] ~ [5] のいずれかに記載の方法。

[7]

前記ヒト化抗体が凍結乾燥製剤から再構成される、上記 [1] ~ [6] のいずれかに記載の方法。

[8]

さらに前記ヒト化抗体が安定した液体製剤を含むように再構成される、上記 [7] に記載の方法。

[9]

前記ヒト化抗体が配列番号 1 のアミノ酸 20 ~ 140 の重鎖可変領域配列を有する、上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の方法。

[10]

前記ヒト化抗体が配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 131 の軽鎖可変領域配列を有する、上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の方法。

[11]

前記ヒト化抗体が配列番号 1 のアミノ酸 20 ~ 470 を含む重鎖及び配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 238 を含む軽鎖を有する、上記 [9] または [10] に記載の方法。

[1 2]

前記ヒト化抗体がベドリズマブである、上記 [1] ~ [1 1] のいずれかに記載の方法。

[1 3]

がんまたは非悪性血液疾患、免疫疾患あるいは自己免疫疾患を患っている患者を処置するための方法であって、

a . 造血幹細胞移植患者の免疫系の前処置のステップと、

b . ヒト 4 7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体の投与のステップと、

c . 少なくとも 1 2 時間の待機のステップと、

d . 同種造血幹細胞の投与のステップと、

e . 1 3 日の待機後、ヒト 4 7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体の第 2 の投与のステップと、

f . 4 週間の待機後、ヒト 4 7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体の第 3 の投与のステップと、

を含む、前記方法。

[1 4]

さらに、タクロリムスを前記患者へ投与することを含む、上記 [1 3] に記載の方法。

[1 5]

さらに、メトトレキサートを前記患者へ投与することを含む、上記 [1 3] または [1 4] に記載の方法。

[1 6]

前記免疫系の前記前処置が骨髄破壊的前処置または用量減量前処置である、上記 [1 3] ~ [1 5] のいずれかに記載の方法。

[1 7]

前記患者がステージ 3 、またはステージ 4 の腸管 G v H D を含まない有害事象を有する、上記 [1 3] ~ [1 6] のいずれかに記載の方法。

[1 8]

前記患者がグレード I I I またはグレード I V の G v H D を含まない有害事象を有する、上記 [1 3] ~ [1 6] のいずれかに記載の方法。

[1 9]

前記患者が白血病またはリンパ腫を有する、上記 [1 3] ~ [1 6] のいずれかに記載の方法。

[2 0]

前記同種造血幹細胞が末梢血液からのものである、上記 [1 3] ~ [1 6] のいずれかに記載の方法。

[2 1]

前記同種造血幹細胞がさらなる免疫抑制治療なしに生着する、上記 [1 3] ~ [1 6] のいずれかに記載の方法。

[2 2]

前記ヒト化抗体が、非ヒト由来の抗原結合領域及びヒト由来の抗体の少なくとも一部を含み、前記ヒト化抗体は 4 7 複合体に対する結合特異性を有し、前記抗原結合領域は下記の C D R :

軽鎖 : C D R 1 配列番号 7

C D R 2 配列番号 8 及び

C D R 3 配列番号 9 ならびに

重鎖 : C D R 1 配列番号 4

C D R 2 配列番号 5 及び

C D R 3 配列番号 6

を含む、上記 [1 3] ~ [1 6] のいずれかに記載の方法。

[2 3]

前記ヒト化抗体が凍結乾燥製剤から再構成される、上記 [2 2] に記載の方法。

[2 4]

前記ヒト化抗体が配列番号 1 のアミノ酸 2 0 ~ 1 4 0 の重鎖可変領域配列を有する、上記 [2 2] に記載の方法。

[2 5]

前記ヒト化抗体が配列番号 2 のアミノ酸 2 0 ~ 1 3 1 の軽鎖可変領域配列を有する、上記 [2 2] に記載の方法。

[2 6]

前記ヒト化抗体が配列番号 1 のアミノ酸 2 0 ~ 4 7 0 を含む重鎖及び配列番号 2 のアミノ酸 2 0 ~ 2 3 8 を含む軽鎖を有する、上記 [2 2] ~ [2 5] のいずれかに記載の方法。

[2 7]

前記ヒト化抗体がベドリズマブである、上記 [2 2] ~ [2 6] のいずれかに記載の方法。

[2 8]

急性移植片対宿主病 (G v H D) の発生を低減する方法であって、同種造血幹細胞移植 (a l l o - H S C T) を受けているヒト患者に、ヒト 4 7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体を投与するステップを含み、

前記ヒト化抗体は前記患者に下記の投与レジメン：

a . 前記ヒト化抗体を 7 5 m g 、 3 0 0 m g 、 4 5 0 m g または 6 0 0 m g の初期投与量で a l l o - H S C T の前日に点滴静注；

b . 続いて前記ヒト化抗体の 3 0 0 m g の第 2 の投与を前記初期投与の約 2 週間後に点滴静注；

c . 続いて前記ヒト化抗体の 3 0 0 m g の第 3 投与を前記初期投与の約 6 週間後に点滴静注；

に従って投与され、

前記ヒト化抗体は、非ヒト由来の抗原結合領域及びヒト由来の抗体の少なくとも一部を含み、前記ヒト化抗体は前記 4 7 複合体に対する結合特異性を有し、前記抗原結合領域は下記の C D R :

軽鎖 : C D R 1 配列番号 7

C D R 2 配列番号 8 及び

C D R 3 配列番号 9 ならびに

重鎖 : C D R 1 配列番号 4

C D R 2 配列番号 5 及び

C D R 3 配列番号 6

を含み、

それによって G v H D の発生を低減する、前記方法。

[2 9]

前記急性移植片対宿主病 (G v H D) の発生の低減が、改変 G l u c k s b e r g クライテリアによる、グレード I またはグレード I I の G v H D 、または他のスコアリングシステムによる類似の重症度 G v H D または G v H D のない状態をもたらす、上記 [2 8] に記載の方法。

[3 0]

前記急性 G v H D の発生の低減が、メトトレキサート及びカルシニュリブ阻害薬単独を用いた処置と比較して、1 0 0 日目におけるグレード I I - I V またはグレード I I I - I V の急性 G V H D の累積罹患率及び重症度の 5 0 % の低減である、上記 [2 8] に記載の方法。

[3 1]

前記急性急性移植片対宿主病 (G v H D) の発生の低減が、メトトレキサート及びカル

シニュリン阻害薬単独を用いた処置と比較した1年以内の死亡率の低減である、上記[28]に記載の方法。

[32]

がん患者における免疫反応を抑制する方法であって、
同種造血幹細胞移植(a11o-HSCT)を受けているヒト患者に、ヒト47インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体を投与するステップを含み、
前記ヒト化抗体は前記患者に下記の投与レジメン：

a. 前記ヒト化抗体を75mg、300mg、450mgまたは600mgの初期投与量でa11o-HSCTの前日に点滴静注；

b. 続いて前記ヒト化抗体の300mgの第2の投与を前記初期投与の約2週間後に点滴静注；

c. 続いて前記ヒト化抗体の300mgの第3の投与を前記初期投与の約6週間後に点滴静注；

に従って投与され、

さらに、前記ヒト化抗体は、非ヒト由来の抗原結合領域及びヒト由来の抗体の少なくとも一部を含み、前記ヒト化抗体は前記47複合体に対する結合特異性を有し、前記抗原結合領域は下記のCDR：

軽鎖： CDR1 配列番号7

CDR2 配列番号8及び

CDR3 配列番号9ならびに

重鎖： CDR1 配列番号4

CDR2 配列番号5及び

CDR3 配列番号6

を含む、前記方法。

[33]

移植患者を処置する方法であって、前記移植患者が同種造血細胞の輸注のレシピエントであり、抗47アンタゴニストを投与することを含む、前記方法。

[34]

前記移植患者が骨髄破壊的前処置または用量減量前処置から選択される前処置治療の前記レシピエントである、上記[33]に記載の方法。

[35]

前記抗47アンタゴニストが前記輸注の前に投与される、上記[33]または[34]に記載の方法。

[36]

前記抗47アンタゴニストが前記輸注の前に反復投与で少なくとも一用量投与される、上記[33]または[34]に記載の方法。

[37]

前記抗47アンタゴニストが前記輸注同日に反復投与で前記第1の用量で投与される、上記[33]または[34]に記載の方法。

[38]

前記抗47アンタゴニストが前記輸注後の次の日に反復投与で前記第1の用量で投与される、上記[33]または[34]に記載の方法。

[39]

前記抗47アンタゴニストが前記輸注の前日、当日、または次の日に単回用量で投与される、上記[33]または[34]に記載の方法。

[40]

抗47アンタゴニストの用量が前処置と前記輸注の間で投与される、上記[35]または[36]に記載の方法。

[41]

前記移植患者ががんを患っている、上記[33]～[40]のいずれかに記載の方法。

[4 2]

前記がんが血液のがんである、上記 [4 1] に記載の方法。

[4 3]

前記血液のがんが白血病、リンパ腫、骨髄腫または骨髄増殖性の腫瘍である、上記 [4 2] に記載の方法。

[4 4]

前記白血病が急性リンパ球性白血病 (A L L) または急性骨髄性白血病 (A M L) である、上記 [4 3] に記載の方法。

[4 5]

前記移植患者が非悪性血液疾患または免疫疾患を患っている、上記 [3 3] ~ [4 0] のいずれかに記載の方法。

[4 6]

前記非悪性血液疾患または免疫疾患が異常ヘモグロビン症、骨髄不全症候群、及び免疫疾患からなる群から選択される、上記 [4 5] に記載の方法。

[4 7]

前記抗 4 7 アンタゴニストが前記 4 7 インテグリン複合体に対する結合特異性を有する抗 4 7 抗体である、上記 [3 3] ~ [4 6] のいずれかに記載の方法。

[4 8]

前記抗 4 7 抗体がヒト化抗体であって、前記ヒト化抗体の前記抗原結合領域が下記の C D R :

軽鎖 : C D R 1 配列番号 7

C D R 2 配列番号 8 及び

C D R 3 配列番号 9 ならびに

重鎖 : C D R 1 配列番号 4

C D R 2 配列番号 5 及び

C D R 3 配列番号 6

を含む、上記 [4 6] に記載の方法。

[4 9]

前記ヒト化抗体が凍結乾燥製剤から再構成される、上記 [4 8] に記載の前記方法。

[5 0]

前記ヒト化抗体が静脈内に投与される、上記 [4 7] または [4 8] に記載の方法。

[5 1]

前記ヒト化抗体が配列番号 1 のアミノ酸 2 0 ~ 1 4 0 の重鎖可変領域配列を有する、上記 [4 8] ~ [5 0] のいずれかに記載の方法。 [5 2]

前記ヒト化抗体が配列番号 2 のアミノ酸 2 0 ~ 1 3 1 の軽鎖可変領域配列を有する、上記 [4 8] ~ [5 1] のいずれかに記載の方法。

[5 3]

前記ヒト化抗体が配列番号 1 のアミノ酸 2 0 ~ 4 7 0 を含む重鎖及び配列番号 2 のアミノ酸 2 0 ~ 2 3 8 を含む軽鎖を有する、上記 [5 1] または [5 2] に記載の方法。

[5 4]

前記ヒト化抗体がベドリズマブである、上記 [4 8] ~ [5 3] のいずれかに記載の方法。

[5 5]

さらに、タクロリムス、タクロリムス及びメトトレキサートまたはメトトレキサートを使用して前記移植患者を処置することを含む、上記 [3 3] ~ [5 4] のいずれかに記載の方法。

[5 6]

さらに、好中球数を測定することによって前記 a l l o - H S C の生着を検出することを含む、上記 [3 3] ~ [5 5] のいずれかに記載の方法。

[5 7]

さらに、インターロイキン 6 (I L - 6)、インターロイキン 1 7 (I L - 1 7)、腫瘍形成抑制因子 2 (S T 2)、C D 8 + 細胞、C D 3 8 + 細胞、C D 8 + b r i g h t エフェクターメモリー T 細胞、及び C D 4 + メモリー T 細胞からなる群から選択されるバイオマーカーを測定することを含み、前記バイオマーカー量は前記輸注後の前または 1 週間以内に測定され、また前記輸注後 2 0 ~ 1 0 0 日の時点で測定された前記バイオマーカーが変化しない、上記 [5 6] に記載の方法。

[5 8]

前記患者がステージ 3 またはステージ 4 の腸管 G v H D を含まない有害事象を有する、上記 [3 3] ~ [5 7] のいずれかに記載の方法。

[5 9]

前記同種造血細胞が同種造血幹細胞である、上記 [3 3] ~ [5 8] のいずれかに記載の方法。

[6 0]

前記同種造血細胞が同種白血球細胞である、上記 [3 3] ~ [5 8] のいずれかに記載の方法。

[6 1]

前記同種白血球細胞が T リンパ球である、上記 [6 0] に記載の方法。