

【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 1 b 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  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  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  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  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  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  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 Thr 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		160
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	Gln	
			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 1 0】

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 1 1

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（ G v H D ）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 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 7 5 m g 、 3 0 0 m g 、 4 5 0 m g または 6 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 7 5 m g 、 3 0 0 m g 、 4 5 0 m g または 6 0 0 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 3 0 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 2 0 ~ 1 4 0 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。

[ 1 0 ]

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 [ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれかに記載の方法。

[ 1 1 ]

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 [ 9 ] または [ 1 0 ] に記載の方法。

[ 1 2 ]

前記ヒト化抗体がベドリズムブである、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髓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 II 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ーリン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 II - I V またはグレード III - 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

シニユ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（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 mg、300 mg、450 mg または 600 mg 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 300 mg 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 300 mg 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 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。

〔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 ４ ７アンタゴニストを投与することを含む、前記方法。

〔３４〕

前記移植患者が骨髓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 ４ ７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 ４ ７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 ４ ７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 ４ ７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 ４ ７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 ４ ７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芽球性白血病 ( 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。