

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-505703

(P2014-505703A)

(43) 公表日 平成26年3月6日(2014.3.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 D	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-552618 (P2013-552618)	(71) 出願人	513192144
(86) (22) 出願日	平成24年2月2日 (2012.2.2)		サンタラス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成25年7月30日 (2013.7.30)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/023590		30, サン ディエゴ, バレー セン
(87) 国際公開番号	W02012/106497		ター ドライブ 3721, スイート
(87) 国際公開日	平成24年8月9日 (2012.8.9)		400
(31) 優先権主張番号	61/439, 348	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成23年2月3日 (2011.2.3)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	61/498, 263		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成23年6月17日 (2011.6.17)	(74) 代理人	100181674
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 対象の選択および治療

## (57) 【要約】

本発明は、対象を選択する方法、および抗VLA-1抗体を用いて対象を治療する方法に関する。一態様において、本発明は、関節炎などの炎症性疾患を有する患者などの対象が、前もって少なくとも1つの第1の治療剤を用いる治療を受け、場合によっては、この第1の治療剤に対する患者の応答が所定の基準を満たさなかった場合に、抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける候補として選択される方法の特徴とする。例えば、この患者は、2週間、1ヶ月、もしくは2ヶ月、またはそれ以上などにわたる一定期間後に、関節炎の症状の緩和を経験できない可能性がある。この第1の治療剤に対する患者の応答が、所定の基準または応答レベルを満たす場合には、この患者は、一般的に、抗VLA-1抗体を用いる治療を受けるために選択されない。

【選択図】 図1A、図1B

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

抗 V L A - 1 抗体を用いて患者を治療する方法であって、前記患者には前もって第 1 の治療剤が投与され、前記第 1 の治療剤に対する前記患者の応答が不十分であった場合に、前記患者に有効量の抗 V L A - 1 抗体を投与し、それによって前記患者を治療することを含む方法。

## 【請求項 2】

( i ) 前記患者が、関節炎の症状を改善することができなかつたか、( i i ) 前記患者が、関節炎の症状の改善を停止したか、または( i i i ) 前記患者が、関節炎の症状の悪化を経験したために、前記応答が不十分であると決定された、請求項 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 3】

改善が、腫脹関節数または圧痛関節数の減少を含む、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

関節炎の症状の悪化が、腫脹関節数または圧痛関節数の増加を含む、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記患者が関節炎である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記第 1 の治療剤が D M A R D である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記 D M A R D が、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、または金塩である、請求項 5 に記載の方法。

20

## 【請求項 8】

前記患者が、少なくとも 6 ヶ月間関節リウマチを有すると診断された、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記患者が前記抗 V L A - 1 抗体を投与される前に、前記第 1 の治療剤の投与が停止された、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記患者が前記抗 V L A - 1 抗体を投与される少なくとも 4 週間前に、前記第 1 の治療剤の投与が停止された、請求項 1 に記載の方法。

30

## 【請求項 11】

前記患者が、前記抗 V L A - 1 抗体を投与される間に、前記第 1 の治療剤の投与が継続される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記第 1 の治療剤が D M A R D であり、前記 D M A R D が、25 mg / 週以下の用量で投与されるメトトレキサート、20 mg / 日以下の用量で投与されるレフルノミド、3000 mg / 日以下の用量で投与されるスルファサラジン、または 400 mg / 日以下の用量で投与されるヒドロキシクロロキンである、請求項 11 に記載の方法。

40

## 【請求項 13】

前記第 1 の治療剤が D M A R D であり、前記患者は、前記抗 V L A - 1 抗体を投与されている間は、2 種類以上の D M A R D 治療は投与されない、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記第 1 の治療剤がヒドロキシクロロキンであり、前記患者は、前記抗 V L A - 1 抗体を投与されている間に、さらに第 2 の D M A R D を投与される、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記第 1 の治療剤が T N F - 阻害剤である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記抗 V L A - 1 抗体が、配列番号 1 の配列を含む軽鎖および配列番号 2 の配列を含む

50

重鎖を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記抗 V L A - 1 抗体が、配列番号 3 の配列を含む軽鎖および配列番号 4 の配列を含む重鎖を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記抗 V L A - 1 抗体が、配列番号 1 の配列を含む軽鎖および配列番号 2 の配列を含む重鎖を含む抗体と同じエピトープに結合する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

抗 V L A - 1 抗体を用いる治療を受ける候補として患者を選択する方法であって、前記患者には前もって第 1 の治療剤が投与され、

a) 前記第 1 の治療剤に対する患者の応答を評価するために患者試料に対して試験を行うことと、

b) 前記第 1 の治療剤に対する前記患者の応答が、所定の基準を満たさない場合には、前記患者は、抗 V L A - 1 抗体を用いる治療の候補として選択され、前記反応が所定の基準を満たす場合には、前記患者は、抗 V L A - 1 抗体を用いる治療を受ける候補ではないと決定することと、

を含む方法。

【請求項 20】

抗 V L A - 1 抗体を用いる治療を受ける候補として患者を選択または分類する方法であって、前記患者には前もって第 1 の治療剤が投与され、

a) 前記第 1 の治療剤に対する患者の応答を評価することと（その際、前記評価は、前記患者由来の試料を分析することを含む）、

b) 前記応答が所定の基準を満たさない場合には、前記患者は、抗 V L A - 1 抗体を用いる治療の候補として選択または分類され、前記応答が所定の基準を満たす場合には、前記患者は、抗 V L A - 1 抗体を用いる治療を受ける候補ではないとして選択または分類されることと、

それによって、抗 V L A - 1 抗体を用いる治療を受ける候補として前記患者を選択または分類することと、

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2011年2月3日に提出された米国仮出願第61/439,348号、および2011年6月17日に提出された米国仮出願第61/498,263号の利益を主張する。両方の先行出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、対象を選択する方法、および抗 V L A - 1 抗体を用いて対象を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

インテグリンは、細胞-細胞接着および細胞-マトリックス接着を媒介する細胞表面受容体のスーパーファミリーである。2つの非共有結合で結合したポリペプチド鎖 およびで構成されたこれらのヘテロ二量体タンパク質は、発達および組織修復中に、足場ならびに細胞の増殖、遊走および分化のためのシグナルを提供する。インテグリンは、細胞が血管から出て、組織中および感染部位に向かって漏出することを必要とする免疫および炎症のプロセスにも関与している。

【0004】

V L A - 1 ( 1 1 と呼ばれる ) は、V L A ( 「最晩期抗原」 ) インテグリンと呼ばれるインテグリンのクラスに属する。V L A - 1 は、コラーゲン ( タイプ I およびタイ

10

20

30

40

50

ブIVの両方)およびラミニンに結合し、コラーゲン上での細胞の接着および遊走、コラーゲンマトリックスの収縮および再構築、ならびに細胞外マトリックスのリモデリングに関与する遺伝子の発現調節に関与している。

【0005】

VLA-1は、関節リウマチ、骨再吸収に関連する慢性炎症性疾患の発症に関与することが示されている。関節炎患者の滑膜における浸潤T細胞は、高レベルのVLA-1を発現し、動物モデルにおいてVLA-1を抗体で遮断すると、炎症反応および関節炎の発症が著しく減少する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

【0006】

本発明は、少なくとも一部は、抗VLA-1抗体を用いて対象を治療するための新しい、改良された方法の発見に基づく。一態様において、本発明は、関節炎などの炎症性疾患を有する患者などの対象が、前もって少なくとも1つの第1の治療剤を用いる治療を受け、場合によって、この第1の治療剤に対する患者の応答が所定の基準を満たさなかった場合に、抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける候補として選択される方法の特徴とする。例えば、この患者は、2週間、1ヶ月、もしくは2ヶ月、またはそれ以上などにわたる一定期間後に、関節炎の症状の緩和を経験できない可能性がある。この第1の治療剤に対する患者の応答が、所定の基準または応答レベルを満たす場合には、この患者は、一般的に、抗VLA-1抗体を用いる治療を受けるために選択されない。

20

【0007】

一実施形態において、(i)患者が、関節炎の症状を改善することができないか、(ii)患者が、関節炎の症状の改善を停止するか、または(iii)患者が、関節炎の症状の悪化を経験する場合に、この患者は所定の基準を満たさない。関節炎の症状の改善は、例えば、腫脹関節数または圧痛関節数の減少によって明らかにすることができる。関節炎の症状の悪化は、例えば、腫脹関節数または圧痛関節数の増加によって明らかにすることができる。症状の改善または悪化は、第1の薬剤の投与後に患者によって報告される疼痛の量、患者の血液中で確認されたRF(リウマチ因子)の量、または患者から採取した関節滑液の質によって評価することもできる。例えば、症状の改善は、関節滑液中の白血球(WBC)または末梢血単核球(PMN)の数の減少によって示すことができる。

30

【0008】

対象、例えば、本明細書に記載の方法により、抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける候補として特定された患者は、抗VLA-1抗体を投与することができる。一実施形態において、この患者は、関節リウマチなどの関節炎を有しており、かつこの患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療を受けるために選択される少なくとも6ヶ月前に、関節炎を有すると診断された。別の実施形態において、この患者は、潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患(IBD)を有しており、かつこの患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療を受けるために選択される少なくとも6ヶ月前に、IBDを有すると診断された。

【0009】

一実施形態において、この第1の治療剤は、金塩などのDMARD(疾患修飾抗リウマチ薬(Disease Modifying Antirheumatic Drug))、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサートなどの抗葉酸剤、レフルノミドなどのピリミジン合成阻害剤、またはスルファサラジンなどのサルファ薬である。例えば、このDMARDは、25mg/週以下の用量で投与されるメトトレキサート、20mg/日以下の用量で投与されるレフルノミド、3000mg/日以下の用量で投与されるスルファサラジン、または400mg/日以下の用量で投与されるヒドロキシクロロキンであり得る。

40

【0010】

別の実施形態において、この第1の治療剤は、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、もしくはゴリムマブなどの抗TNF-抗体、または融合タンパク質エタネルセプトなどのTNF-阻害剤である。

50

## 【0011】

別の実施形態において、この第1の治療剤は、抗VLA-2抗体、例えば、GBR500などのVLA-2阻害剤である。

## 【0012】

さらに別の実施形態において、この第1の治療剤は、MAdCAM-1（粘膜血管アドレスシン細胞接着分子-1（Mucosal Vascular Addressin Cell Adhesion Molecule-1）、47インテグリン）などのインテグリンの阻害剤である。MAdCAM-1阻害剤は、ベドリズマブ（MLN0002、Millennium Pharmaceuticals社、ケンブリッジ、マサチューセッツ州）などの抗MAdCAM-1抗体であり得る。例えば、一実施形態において、患者は、炎症性腸疾患を有しており、かつこの患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける前に、抗MAdCAM-1抗体を用いる治療に対して不十分な応答を有していた。

10

## 【0013】

別の実施形態において、この第1の治療剤は、抗CD20抗体などのB細胞枯渇剤、例えば、リツキシマブ（Rituxan, Genentech, Inc., サウスサンフランシスコ、カリフォルニア州；およびIDEC Pharmaceutical社、サンディエゴ、カリフォルニア州）である。

## 【0014】

別の実施形態において、この第1の治療剤は、ヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーメンバーまたは脾臓チロシンキナーゼ（SYK）ファミリーメンバーの阻害剤である。JAKファミリーメンバーには、JAK1、JAK2、JAK3およびTYK2が含まれ、SYKファミリーメンバーには、SYKおよびZAP-70が含まれる。一実施形態において、この第1の治療剤は、小分子阻害剤CP-690,550（トファシチニブ）などのJAK3阻害剤である。別の実施形態において、この第1の治療剤は、小分子阻害剤R406、またはそのプロドラッグR788などのSYK阻害剤である。

20

## 【0015】

一実施形態において、この第1の治療剤の投与は、抗VLA-1抗体の投与前に止められる。例えば、この第1の治療剤の投与は、抗VLA-1抗体の投与の少なくとも2週間前、少なくとも3週間前、少なくとも4週間前、もしくは少なくとも5週間前、またはそれ以上前に止めることができる。一実施形態において、患者が、体から治療量の第1の治療剤を排除する前には、この患者は、抗VLA-1抗体を投与されない。同様に、この患者が体内に治療レベルの抗VLA-1抗体を有している間は、第1の治療剤は投与されない可能性がある。

30

## 【0016】

いくつかの実施形態において、患者は、抗VLA-1抗体が投与される時に、第1の治療剤を受け取り続ける。例えば、患者は、抗VLA-1抗体が投与される時に、1種類のDMARD、または2種類以上のDMARDを受け取り続けてもよい。他の実施形態において、患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療を受けている間に、2種類以上のDMARDを受け取らない。一実施形態において、患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療を受けている間に、DMARDおよびヒドロキシクロロキンによる治療を受ける。

40

## 【0017】

一実施形態において、患者は、抗VLA-1抗体治療の投与後に第1の治療剤の投与を受けるか、または治療レベルの本抗体および第1の治療剤の両方が患者において維持されるように投与が選択される。例えば、本抗体および第1の治療剤は、少なくとも1日間、少なくとも2日間、少なくとも5日間、もしくは少なくとも10日間、またはそれ以上の間、体内に維持され得る。

## 【0018】

一実施形態において、患者は、例えば、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジンまたはヒドロキシクロロキンである第1の治療剤による治療を受け続ける一方で、抗VLA-1抗体も投与される。例えば、一実施形態において、この第1の治療剤はメト

50

トレキサートであり、このメトトレキサートは、35 mg / 週、30 mg / 週、25 mg / 週、20 mg / 週、もしくは15 mg / 週、またそれ以下の用量で投与される一方で、抗VLA-1抗体も投与される。別の実施形態において、この第1の治療剤はレフルノミドであり、このレフルノミド、30 mg / 日、25 mg / 日、20 mg / 日、15 mg / 日、10 mg / 日、またはそれ以下の用量で投与される一方で、抗VLA-1抗体も投与される。別の実施形態において、この第1の治療剤はスルファサラジンであり、このスルファサラジンは、4000 mg / 日、3500 mg / 日、3000 mg / 日、2500 mg / 日、2000 mg / 日、またはそれ以下の用量で投与される一方で、抗VLA-1抗体も投与される。別の実施形態において、この第1の治療剤はヒドロキシクロロキンであり、このヒドロキシクロロキンは、500 mg / 日、450 mg / 日、400 mg / 日、350 mg / 日、300 mg / 日、またはそれ以下の用量で投与される一方で、抗VLA-1抗体も投与される。

10

20

30

40

50

**【0019】**

さらに別の実施形態において、この第1の治療剤はヒドロキシクロロキンであり、この患者は、さらに第2のDMARDを投与される一方で、抗VLA-1抗体も投与される。

**【0020】**

一実施形態において、患者は、ベドリズマブなどの抗MAdCAM-1抗体である第1の治療剤による治療を受け続ける一方で、抗VLA-1抗体も投与される。例えば、一実施形態において、抗MAdCAM-1抗体は、静脈内(IV)注射などの適切な投与経路により、隔週で20 mg / kg、15 mg / kg、10 mg / kg、6 mg / kg、2 mg / kg、またはそれ以下の用量で投与される一方で、抗VLA-1抗体も投与される。

**【0021】**

一実施形態において、抗VLA-1抗体は、配列番号1の配列を含む軽鎖ポリペプチドおよび配列番号2の配列を含む重鎖ポリペプチドを含む。例えば、抗VLA-1抗体は、配列番号3の配列を含む軽鎖ポリペプチドおよび配列番号4の配列を含む重鎖ポリペプチドを含み得る。

**【0022】**

一実施形態において、抗VLA-1抗体は、配列番号1の配列を含む軽鎖ポリペプチドおよび配列番号2の配列を含む重鎖ポリペプチドを有する抗体と同じエピトープに結合する。

**【0023】**

一実施形態において、患者に前もって第1の治療剤を投与し、この第1の治療剤に対する応答を評価して、不十分であると決定した場合に、抗VLA-1抗体を用いて患者を治療する方法を提供する。本方法は、有効量の抗VLA-1抗体を患者に投与することを含む。例えば、(i)患者が症状を改善することができなかつたか、(ii)患者が、症状の改善を停止したか、または(iii)患者が症状の悪化を経験した場合に、応答は不十分であると決定することができる。

**【0024】**

例えば、一実施形態において、この患者は、関節リウマチなどの関節炎を有しており、(i)患者が関節炎の症状を改善することができなかつたか、(ii)患者が関節炎の症状の改善を停止したか、または(iii)患者が関節炎の症状の悪化を経験した場合に、応答は不十分であると決定される。

**【0025】**

関節炎の症状の改善は、腫脹関節数または圧痛関節数の減少によって明らかにすることができ、関節炎の症状の悪化は、腫脹関節数または圧痛関節数の増加によって明らかにすることができる。一実施形態において、この患者は、潰瘍性大腸炎またはクローン病などのIBDを有しており、(i)患者がIBDの症状を改善することができなかつたか、(ii)患者がIBDの症状の改善を停止したか、または(iii)患者がIBDの症状の悪化を経験した場合に、応答は不十分であると決定される。

**【0026】**

一実施形態において、この第1の治療剤は、金塩などのDMARD、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサートなどの抗葉酸剤、レフルノミドなどのピリミジン合成阻害剤、またはスルファサラジンなどのサルファ薬である。他の実施形態において、この第1の治療剤は、TNF-阻害剤、JAK阻害剤、SYK阻害剤、GBR 500などの抗VLA-2抗体、ベドリズマブなどの抗MAdCAM-1抗体、またはリツキシマブなどの抗CD-20抗体である。

【0027】

一実施形態において、本発明は、患者に前もって第1の治療剤を投与し、この第1の治療剤に対する応答が不十分である場合に、抗VLA-1抗体を用いて患者を治療する方法を特徴とする。本方法は、有効量の抗VLA-1抗体を患者に投与することを含む。

10

【0028】

一実施形態において、抗VLA-1抗体を用いて患者を治療する方法であって、患者に前もって第1の治療剤を投与し、応答が所定の基準を満たさなかったという評価などの、この第1の治療剤に対する患者の応答のネガティブな評価に対して、患者に有効量の抗VLA-1抗体を投与する方法を提供する。このネガティブな評価は、直接的または間接的に得ることができる。

【0029】

一実施形態において、患者を治療する方法であって、抗VLA-1抗体である第1の治療剤および第2の治療剤を投与することを含み、この第1の治療剤および第2の治療剤の投与が患者の関節炎を治療するのに有効である方法を提供する。この第2の治療剤は、例えば、DMARD、TNF-阻害剤、JAK阻害剤（例えば、JAK1、JAK2、JAK3もしくはTYK2の阻害剤）、SYK阻害剤（例えば、SYKもしくはZAP-70の阻害剤）、VLA-2阻害剤、IL-6阻害剤、IL-17阻害剤、IL-12/IL-23阻害剤、MAdCAM-1阻害剤、CD20阻害剤または別の生物製剤であり得る。例えば、この第2の治療剤は、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、GBR 500、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、ゴリムマブ、エタネルセプト、リツキシマブ、トシリズマブ、アバタセプト、またはベドリズマブであり得る。

20

【0030】

一実施形態において、この第2の治療剤はメトトレキサートであり、35mg/週、30mg/週、25mg/週、20mg/週、もしくは15mg/週、またはそれ以下の用量で投与される。別の実施形態において、この第2の治療剤はレフルノミドであり、30mg/日、25mg/日、20mg/日、15mg/日、10mg/日、またはそれ以下の用量で投与される。別の実施形態において、この第2の治療剤はスルファサラジンであり、4000mg/日、3500mg/日、3000mg/日、2500mg/日、2000mg/日、またはそれ以下の用量で投与される。別の実施形態において、この第2の治療剤はヒドロキシクロロキンであり、500mg/日、450mg/日、400mg/日、350mg/日、300mg/日、またはそれ以下の用量で投与される。

30

【0031】

別の実施形態において、この第2の治療剤は、ベドリズマブなどの抗MAdCAM-1抗体などの抗体であり、本抗体は、静脈内(IV)注射などの適切な投与経路により、例えば、隔週で20mg/kg、15mg/kg、10mg/kg、6mg/kg、2mg/kg、またはそれ以下の用量で投与される。

40

【0032】

一実施形態において、患者は、例えば、金塩などのDMARD、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサートなどの抗葉酸剤、レフルノミドなどのピリミジン合成阻害剤、またはスルファサラジンなどのサルファ薬、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、ゴリムマブなどの抗TNF-抗体もしくは融合タンパク質エタネルセプトなどのTNF-阻害剤、GBR 500などの抗VLA-2抗体などのVLA-2阻害剤、ベドリズマブなどの抗MAdCAM-1抗体などのMAdCAM-1阻害剤、

50

抗CD-20抗体、例えば、リツキシマブなどのCD20阻害剤などのB細胞枯渇剤、トファシチニブなどのJAK阻害剤、またはR406もしくはプロドラッグR788などのSYK阻害剤であり得る第3の治療剤を投与される。一実施形態において、この患者は、潰瘍性大腸炎またはクローン病などのIBDを有しており、この第2の治療剤もしくは第3の治療剤は、ベドリズマブなどの抗MAdCAM-1抗体などのMAdCAM-1阻害剤である。

【0033】

一実施形態において、この第1の治療剤およびこの第2の治療剤、ならびに任意に、第3の治療剤の投与は、この第1治療剤またはこの第2（もしくは第3）の治療剤のいずれか一方のみの投与後に観察される症状よりも症状が改善される。

10

【0034】

一実施形態において、抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける候補として患者を選択する方法であって、この患者には前もって第1の治療剤が投与されている方法を提供する。本方法は、この第1の治療剤に対する患者の応答を評価するために患者試料に対して試験を行うこと、かつこの第1の治療剤に対する患者の応答が所定の基準を満たさない場合に、抗VLA-1抗体を用いる治療の候補として患者を選択することを含む。この第1の治療剤に対する患者の応答が所定の基準を満たす場合には、この患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける候補ではないと決定される。この患者は関節炎、例えば、関節リウマチを有してよい。

20

【0035】

(i)患者が、関節炎の症状を改善することができないか、(ii)患者が、関節炎の症状の改善を停止するか、または(iii)患者が、関節炎の症状の悪化を経験する場合には、この患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療の候補として選択してよい。

【0036】

関節炎の症状の改善は、腫脹関節数または圧痛関節数の減少によって明らかにすることができ、関節炎の症状の悪化は、腫脹関節数または圧痛関節数の増加によって明らかにすることができる。

【0037】

一実施形態において、有効量の抗VLA-1抗体を、本抗体を用いる治療の候補として選択される患者に投与する。

30

【0038】

一態様において、本発明は、抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける候補として患者を選択または分類する方法であって、この患者には前もって第1の治療剤が投与されている方法を特徴とする。本方法は、第1の治療剤に対する患者の応答を評価すること、かつこの応答が所定の基準を満たさない場合に、抗VLA-1抗体を用いる治療の候補として患者を選択または分類することを含む。この応答が所定の基準を満たす場合には、この患者を、抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける候補ではないとして選択または分類する。患者の応答を評価することには、患者の組織または関節液試料などの試料を分析することが含まれ得る。

40

【0039】

別の実施形態において、抗VLA-1抗体である第1の治療剤を患者に投与し、抗炎症剤である第2の治療剤をこの患者にさらに投与することによって患者を治療する方法を提供する。この第1の治療剤および第2の治療剤の投与は、患者の関節炎、例えば、関節リウマチなどの炎症性疾患を治療するのに有効である。

【0040】

一実施形態において、この第2の治療剤は、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジンまたはヒドロキシクロロキンである。例えば、この第2の治療剤はメトトレキサートであり、例えば、35mg/週、30mg/週、25mg/週、20mg/週、15mg/週、またはそれ以下の用量で投与され得る。この第2の治療剤はレフルノミドであり、例えば、30mg/日、25mg/日、20mg/日、15mg/日、10mg/

50

日、またはそれ以下の用量で投与され得る。この第2の治療剤はスルファサラジンであり、例えば、4000mg/日、3500mg/日、3000mg/日、2500mg/日、2000mg/日、またはそれ以下の用量で投与され得る。この第2の治療剤はヒドロキシクロキンであり、例えば、500mg/日、450mg/日、400mg/日、350mg/日、300mg/日、またはそれ以下の用量で投与され得る。

【0041】

別の実施形態において、この患者は、例えば、金塩などのDMARD、ヒドロキシクロキン、メトトレキサートなどの抗葉酸剤、レフルノミドなどのピリミジン合成阻害剤、またはスルファサラジンなどのサルファ薬、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、もしくはゴリムマブなどの抗TNF-抗体もしくは融合タンパク質エタネルセプトなどのTNF-阻害剤、GBR 500などの抗VLA-2抗体などのVLA-2阻害剤、ベドリズマブなどの抗MAdCAM-1抗体などのMAdCAM-1阻害剤、抗CD-20抗体、例えば、リツキシマブなどのCD20阻害剤などのB細胞枯渇剤、トファシチニブなどのJAK阻害剤、またはR406もしくはプロドラッグR788などのSYK阻害剤などの第3の治療剤を投与される。一般的に、この第1の治療剤、第2の治療剤、および第3の治療剤は互いに異なる。

10

【0042】

一実施形態において、この患者は、潰瘍性大腸炎またはクローン病などのIBDを有しており、この第2の治療剤または第3の治療剤は、ベドリズマブなどの抗MAdCAM-1抗体などのMAdCAM-1阻害剤である。

20

【0043】

一実施形態において、この第1の治療剤およびこの第2の治療剤の投与は、この第1の治療剤またはこの第2の治療剤のいずれか一方のみを投与した時よりも、関節リウマチまたはIBDの症状などの症状が改善される。

【0044】

特に定義しない限り、全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載したのと同様または同等の方法および本明細書に記載したのと同様または同等の材料を本発明の実施または試験に用いることができるが、適切な方法および材料を以下に記載する。本明細書で言及した全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照によりその全体が組み込まれる。矛盾する場合には、定義を含む本明細書が支配する。さらに、材料、方法、および実施例は例示にすぎず、限定することを意図するものではない。

30

【0045】

本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細を、添付の図面および以下の発明を実施するための形態に記載する。本発明の他の特徴、目的、および利点は、説明および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1A】抗VLA-1抗体の軽鎖可変ドメイン配列（配列番号1）である。この配列には、それぞれ、軽鎖CDRおよび重鎖CDRが含まれる。

40

【図1B】重鎖可変ドメイン配列（配列番号2）である。この配列には、それぞれ、軽鎖CDRおよび重鎖CDRが含まれる。

【図2A】抗VLA-1抗体の軽鎖ポリペプチド（配列番号3）の配列である。

【図2B】重鎖ポリペプチド（配列番号4）の配列である。

【発明を実施するための形態】

【0047】

本発明は、少なくとも一部は、抗VLA-1抗体を用いて患者を治療する新しい、改良された方法の発見に基づく。したがって、一方法において、ある程度の期間、第1の治療を受けた患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療を含む別の治療に切り替えられる。例えば、患者が、第1の治療剤による治療に应答して、事前に選択されたレベルの改善を達成

50

または維持することができないか、または第1の治療剤に应答することをやめる場合に、この患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される。例えば、患者は、改善について事前に選択された基準を満たすことができないか、許容できないレベルの症状を示すか、または第1の治療剤の投与後の症状について事前に選択された基準を満たすことができない可能性がある。場合によって、患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される前に、2種類以上の治療を受けている。一実施形態において、患者は、2種類以上の前の治療による事前に選択されたレベルの改善を達成または維持することができない。例えば、患者は、事前に選択されたレベルの改善を満たすことができないか、許容できないレベルの症状を示すか、または2種類以上の前の治療による治療後の症状について事前に選択された基準を満たすことができない可能性がある。これらの場合において、患者を、第1の治療、または1つもしくは複数の前の治療に対して不十分な应答者として分類することができるか、あるいは第1の治療、または1つもしくは複数の前の治療の投与後にネガティブな評価を受け取る患者として分類することができる。1つまたは複数の前の治療に应答できない患者を、難治性関節リウマチなどの難治性疾患を有すると診断することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0048】

本明細書で使用する、十分な应答を「達成できない」対象とは、その対象が、治療の過程で、事前に選択されたレベルの改善を決して示さなかったことを意味する。本明細書で使用する、事前に選択されたレベルの应答を「示すことを止める」、もしくは「達成することを止める」または「維持できない」とは、その対象が、治療の過程のある時に、事前に選択されたレベルの应答を示したかまたは達成したが、その後、症状の初期の改善につながった治療を受け続ける間に、例えば、数日後、数週間後、または数ヶ月後に、症状の悪化を経験したことを意味する。

#### 【0049】

##### 障害

本発明で特徴づけられる方法は、特に、自己免疫性関節炎、例えば、関節リウマチまたは乾癬性関節炎などの関節炎、炎症性腸疾患と関連する関節炎などの炎症性関節炎の他の形態の治療に適する。抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される患者は、関節炎、例えば、関節リウマチを有し得、第1の治療もしくは2種類以上の前の治療に対して不十分な应答を示すか、あるいは第1の治療または1つもしくは複数の前の治療の投与後にネガティブな評価を受け取り得る。

#### 【0050】

自己免疫性関節炎は、体に自身の関節および結合組織への攻撃を開始させる免疫系の異常によって引き起こされる。自己免疫性関節炎の例として、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、および強直性脊椎炎が挙げられる。関節リウマチは、非特異的で、通常は、末梢関節に対称的な炎症が生じ、関節および関節周囲の構造に進行性破壊をもたらす可能性があり、全身症状を伴う場合と伴わない場合があることによって特徴づけられる慢性症候群である。若年性関節炎(16才以下で発症する関節炎)は、成人の関節リウマチと同様であり、大小の関節に影響を及ぼす傾向があり、成長および発達に影響を与え得る。乾癬患者の約7%に起こる乾癬性関節炎は、皮膚または爪の乾癬と関連する炎症性関節炎であり、RF(リウマチ因子)の試験は陰性である。強直性脊椎炎は、軸骨格および大末梢関節の炎症を特徴とする全身性リウマチ性疾患である

#### 【0051】

他の種類の関節炎、特に、炎症性関節炎は、本発明で特徴づけられる方法による治療に適する。例えば、炎症性腸疾患と関連する関節炎は、第1の治療が関節炎の症状を緩和できないか、その緩和が止まる場合に、抗VLA-1抗体を用いて治療することができる。

#### 【0052】

関節炎の治療剤の有効性を、例えば、圧痛関節数または腫脹関節数を測定することを含む身体検査、関節のX線、血液検査、または影響を受けた関節から収集した体液の検査を含むが、これらに限定されない多数の利用可能な診断ツールによって測定してもよい。X

線は、慢性関節リウマチで発症し得るびらん、嚢胞および関節裂隙狭小化を明らかにすることができる。上昇した ESR (赤血球沈降速度) レベルまたは改変された  $\gamma$ -グロブリンに対する抗体 (すなわち、リウマチ因子、「RF」) の存在は関節リウマチを示し、血液検査によって明らかにされる。関節リウマチ患者の関節の滑液は、一般的に、曇っているが、無菌で、粘性が低下しており、通常、 $1\mu\text{L}$ あたりの白血球 (WBC) は、 $3,000\sim 50,000$  個である。

**【0053】**

関節リウマチなどの関節炎の症状には、関節痛、関節腫脹、関節の変形、関節を動かす能力の低下、関節の周りの皮膚の赤み、こわばり、関節の周りの暖かさ、朝のこわばり、および滲出 (関節内の液体の集まり) が含まれる。関節リウマチの診断基準については、Aletahaら、「2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria」、Arthritis and Rheumatism 62:2569-2581、2010に記載されており、この基準には、対象に影響を与えている大小関節の数、血清中のRF (リウマチ因子) およびACPA (抗シトルリン化タンパク質抗体) のレベル、CRP (C反応性タンパク質) およびESR (赤血球沈降速度) のレベルの評価、ならびに対象の症状が少なくとも6週間または6週間未満の間持続しているか否かの評価が含まれる。症状の持続期間は、評価の際に臨床的に関与している任意の関節の滑膜炎の徴候および症状 (痛み、腫れ、および圧痛) の持続期間についての患者の自己報告によって決定される。これらの各要因はスコア化され、(0~10のスケールで) 6以上の合計スコアは、関節リウマチを示す。

10

20

**【0054】**

「大関節」には、肩、肘、腰、膝および足首が含まれ、「小関節」には、中手指節関節、近位指節間 (PIP) 関節、中足指節 (MTP) の第2関節から第5関節、および親指節間 (IP) 関節、ならびに手首が含まれる。

**【0055】**

RFおよびACPAのレベルは、通常、IU (国際単位) で報告される。それぞれの実験室の試験およびアッセイの正常上限 (ULN) に基づき、以下の定義を行うことができる: ネガティブ = 実験室の試験およびアッセイのULN以下; 低レベルのポジティブ = 実験室の試験およびアッセイのULNより高いが、ULNの3倍以下; 高レベルのポジティブ = 実験室の試験およびアッセイのULNの3倍を超える。

30

**【0056】**

CRPおよびESRのレベルが、ローカル実験室の基準に基づき正常または異常としてスコア化される。これら2つの試験のうちの少なくとも一方の結果が異常である場合には、患者は、異常な急性期応答を有するとしてスコア化される。

**【0057】**

関節炎、例えば、関節リウマチを有する患者は、VLA-1<sup>+</sup>T細胞または単球などのVLA-1<sup>+</sup>細胞のレベルの増加を有する場合も多い。

**【0058】**

本発明で特徴づけられる方法は、炎症性腸疾患 (IBD) (例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病) などの自己免疫疾患の治療にも適する。一実施形態において、抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される患者は、IBDを有し、第1の治療もしくは2種類以上の前の治療に不十分な応答を示しているか、あるいは第1の治療または1つもしくは複数の前の治療の投与後にネガティブな評価を受けている。

40

**【0059】**

IBDの治療剤の有効性を、例えば、一日あたりの尿または軟便の回数、腹痛、腹部腫瘍の存在、男性における0.47未満のヘマトクリットおよび女性における0.42未満のヘマトクリット、標準体重からのずれ、裂肛、瘻または膿瘍、ならびに虹彩もしくはブドウ膜炎の炎症を含むが、これらに限定されない多数のパラメータによって監視してもよい。

**【0060】**

50

クローン病活動指数は、上記に記載のものなどの症状を用いて疾患の重症度の定量的評価をもたらす (Best et al., "Development of a Crohn's Disease Activity Index. National Cooperative Crohn's Disease Study" *Gastroenterology* 70:439-444, 1976)。一般的に、220~400のCD AIは、中程度から重度のクローン病を示す。一般的に、450を超えるCD AIは、重度の疾患を示す。クローン病の寛解は、一般的に、150を超えるCD AIの減少として定義される。治療への応答は、一般的に、70ポイントを超えるCD AIの減少として認識される。

【0061】

CD AI (または他の類似の活動スケール、D'Haens et al. "A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults with Ulcerative Colitis" *Gastroenterology* 132:763-786, 2007参照)によって提供される定量分析は、クローン病の患者の生活の質に取り組む炎症性腸疾患のアンケート (IBDQ) によって提供される定性分析と併せて頻繁に用いられる (Irvin et al., "Quality of Life: a Valid and Reliable Measure of Therapeutic Efficacy in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study group" *Gastroenterology* 106:287-96, 1994)。IBDQは、社会的、全身的、および感情的な症状、ならびに腸関連の症状の要素を活動指数に取り入れた32項目のアンケートである。このアンケートは、腸機能、感情機能、全身症状および社会的機能に取り組み、自己管理される。この指数の合計スコアは32~224の範囲であり、スコアが高いほど生活の質が良好であることを示す。患者の寛解のスコアは、通常、170~190の範囲である。応答は、一般的に、15ポイント、16ポイント、17ポイント、もしくは18ポイント、またはそれ以上のスコアの増加として定義される。

【0062】

第1の治療

第1の治療は、当技術分野で公知の任意の治療であり得る。例えば、この第1の治療は、例えば、巨大分子 (生物製剤) もしくは小分子、または細胞内シグナル伝達の経口阻害剤もしくは非経口阻害剤である治療剤であり得る。

【0063】

いくつかの実施形態において、この第1の治療は治療剤であり、この薬剤は、メトトレキサートなどの小分子阻害剤DMARDであり、他の実施形態において、この第1の治療は、TNF-阻害剤などのTNF阻害剤などの生物製剤、またはIL-6阻害剤、IL-17阻害剤もしくはIL-12/IL-13阻害剤などのインターロイキン阻害剤である。TNF-阻害剤には、例えば、抗TNF抗体のインフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、ゴリムマブ、および融合タンパク質エンネルセプトが含まれる。エンネルセプト (Enbrel (商標)) は、可溶性TNF受容体2と免疫グロブリンG1のFc成分の融合物である。抗IL-6抗体のトシリズマブは、IL-6阻害剤の一例である。関節炎の治療のための他の生物学的治療薬には、抗CD20抗体リツキシマブ (Rituxan, Genentech, Inc., サウスサンフランシスコ、カリフォルニア州; およびIDEC Pharmaceutical社、サンディエゴ、カリフォルニア州) などのB細胞枯渇剤、ならびにCTLA-4の細胞外ドメインに融合された免疫グロブリンで構成される融合タンパク質であるアバタセプトなどのT細胞共刺激ブロック剤が含まれる。

【0064】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、第1の治療は、ヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーまたは脾臓チロシンキナーゼ（SYK）ファミリーのメンバー（複数可）の小分子阻害剤などの阻害剤などの治療剤である。これらのファミリーのメンバーは、様々なサイトカインのシグナル伝達経路に不可欠であり、関節リウマチ（RA）、代表的な自己免疫炎症性疾患の発病に關与している。JAKファミリーのメンバーには、JAK1、JAK2、JAK3、およびTyk2が含まれる。例示的なJAK阻害剤は、経口投与可能であるJAK3阻害剤のCP-690,550（トファシチニブ）である。SYKファミリーのメンバーには、SYKおよび鎖関連タンパク質キナーゼ（ZAP-70）が含まれる。例示的なSYK阻害剤は、R406およびそのプロドラッグR788（フォスタマチニブ二ナトリウム（fostamatinib disodium））である。

10

## 【0065】

第1の治療は、GBR 500（Sanofi社、ブリッジウォーター、ニュージャージー州）などの抗最晩期抗原-2（VLA-2）抗体、ベドリズマブなどの抗MAdCAM-1抗体、またはリツキシマブなどの抗CD20抗体でもあり得る。

## 【0066】

一実施形態において、患者は関節炎を有しており、この第1の治療には、DMARD、TNF-阻害剤、JAK（ヤヌスキナーゼ）阻害剤、SYK（脾臓チロシンキナーゼ）阻害剤、IL-6阻害剤、IL-17阻害剤、IL-12/IL-23阻害剤、VLA-2阻害剤、CD20阻害剤、または別の生物学的治療剤による治療が含まれる。DMARDには、例えば、メトトレキサート、金塩、レフルノミド、スルファサラジン、または、ヒドロキシクロロキンが含まれる。

20

## 【0067】

さらに別の実施形態において、患者は、クローン病または潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患を有し、この第1の治療には、ベドリズマブなどの抗MAdCAM-1抗体を用いる治療が含まれる。

## 【0068】

関節炎の治療のための第1の治療には、例えば、熱治療および冷却治療、関節を支持し、整列させるために用いられる副木または装具も含まれる。関節炎患者は、水療法、氷マッサージ、または経皮神経刺激（TENS）も受けてもよい。カプサイシンクリームも、疼痛緩和をもたらすために、関節を覆っている皮膚に適用することができ、患者は、グルコサミンおよびコンドロイチンを取得することができる。患者は、緩和のためのアセトアミノフェン、またはアスピリン、イブプロフェンもしくはナプロキセンなどのNSAID（非ステロイド系抗炎症薬）を取得することができる。患者（特に、自己免疫性関節炎の患者）も、コルチコステロイド、セレコキシブなどのCOX-2（シクロオキシゲナーゼ-2）阻害剤、アザチオプリンまたはシクロホスファミドなどの免疫抑制剤も受け取ることができる。患者は、関節を再構築（関節形成）するか、または関節を交換するための手術が行われてもよい。患者は、持久力を構築または維持するための関節に負荷がかからない有酸素活動、柔軟性のための様々な範囲の運動訓練、および筋緊張のための筋力トレーニングなどの運動療法が行われてもよい。

30

## 【0069】

治療、例えば、第1もしくは第2の治療剤の「有効量」は、有益な、または所望の臨床結果をもたらすのに十分な量で送達される。有効量の治療剤は、1回または複数の投与で送達することができる。第1の治療の「有効量」は、「適切な応答」を生じさせる。「適切な応答」は、腫脹関節数および/もしくは圧痛関節数の減少、または関節痛の減少などの症状の改善として現れる。抗VLA-1抗体の「有効量」は、臨床的に許容できる基準に準拠して、関節炎の症状を緩和するか、寛解させるか、安定化するか、逆戻りさせるか、関節炎の進行を遅くするかまたは遅らせるのに十分な量である。

40

## 【0070】

対象を、第1または第2の治療剤による治療の際に、関節炎の症状の改善について監視することができる。例えば、対象を、ACR（米国リウマチ学会）スコアを測定すること

50

により監視することができる。例えば、ACR20のスコアは、圧痛関節および腫脹関節の総数が少なくとも20%減少し、以下の5つのパラメータのうち3つが20%減少することを示す：医師による全体的な疾患評価、患者による全体的な疾患評価、患者の疼痛の評価、C-反応性タンパク質または赤血球沈降速度、および健康評価アンケート（HAQ）スコアにおける能力障害の程度。一般的に、ACR20のスコアは、患者が、治療剤の投与後の関節炎症状に顕著な改善を有することを示す。例えば、ACR50またはACR70のスコアを有する患者は、より顕著な改善を示すことができる。

【0071】

患者が、治療の投与後に、少なくともACR20のスコア、例えば、少なくともACR50またはACR70のスコアを示さない場合には、この患者は、ネガティブな評価を受ける、すなわちその治療に対して不十分な応答を有すると決定され得る。いくつかの実施形態において、患者のACRスコアを、1週間もしくは2週間、1ヶ月もしくは2ヶ月、またはそれ以上にわたって監視する。いくつかの実施形態において、患者が、第1の治療剤による治療後に、ACR20、ARC50、またはACR70のACRスコアを必要とする所定の基準を満たさない場合には、この患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される。

10

【0072】

HAQは、有効なアンケートであり、患者によって自己管理され、機能に関する20項目ならびに補助器具およびデバイスに関連する4項目を含む。質問には、8つの下位尺度：更衣動作および身繕い、起きること、衛生、伸ばすこと、食べること、歩くこと、グリップ、ならびに活動が含まれる。項目は、0（難なく機能することができる）～3（機能できない）にスコア化される。HAQ疾患指数はスケールスコアの加重和であり、スコアが高いと、機能が乏しいことを示す。-0.19から-0.22（例えば、-0.2または-0.21）を超えるHAQ疾患指数の減少は、臨床的に重要であると考えられている。

20

【0073】

患者のHAQスコアが、治療の投与後に、少なくとも0.19、例えば、少なくとも0.22以上の改善（増加）を示さない場合には、この患者は、ネガティブな評価を受ける、すなわちその治療に対して不十分な応答を有すると決定され得る。いくつかの実施形態において、患者を、HAQの改善について、1週間もしくは2週間、1ヶ月もしくは2ヶ月、またはそれ以上にわたって監視する。いくつかの実施形態において、患者が、少なくとも0.19または0.22以上のHAQスコアの改善を必要とする所定の基準を満たさない場合には、この患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される。

30

【0074】

患者を、DAS（疾患活動性スコア）の改善についてアッセイすることにより、第1または第2の治療剤による治療の際に、関節炎症状の改善について監視することもできる。DASは、以下のパラメータを組み込んだ関節リウマチの活動の尺度である：圧痛関節および腫脹関節の総数、ESR、および患者の疾患活動性評価（Van der Heijde et al., "Development of disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists" J. Rheumatol. 20: 579-81, 1993）。患者のDASが、治療の投与後に、少なくとも1.6、少なくとも1.8、少なくとも2.0、少なくとも2.5、少なくとも3.0、少なくとも3.2、少なくとも3.6、またはそれ以上の、DASの減少などのDASの改善を示さない場合には、この患者は、ネガティブな評価を受ける、すなわちその治療に対して不十分な応答を有すると決定され得る。いくつかの実施形態において、患者を、DASの改善について、1週間もしくは2週間、1ヶ月もしくは2ヶ月、またはそれ以上にわたって監視する。いくつかの実施形態において、患者が、少なくとも1.6、少なくとも2.0、少なくとも2.2、少なくとも2.8、少なくとも3.2、少なくとも3.6、またはそれ以上のDASの改善（DASの減少）を必要とする所定の基準を満たさない場合には

40

50

、この患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される。一般的に、2.6以下のDASスコアはRAの寛解を示し、3.2以下のDASスコアは、低疾患活動性を示す。一実施形態において、患者は、DASが2.6以下である所定の基準を満たさないか、または患者は、DASが3.2以下である所定の基準を満たさない。

【0075】

28関節数のDAS(DAS28-CRP測定)は、4つの変数：28関節の中の圧痛関節の数、28関節の中の腫脹関節の数、CRP(mg/L)、および100ミリメートル(mm)の視覚アナログスケール(VAS)における対象の疾患活動性尺度の評価で構成される。DAS28-CRP値は、0~9.31に及び、スコアが高いほど、疾患活動性が高いことを示す。一般的に、2.6以下のDAS28-CRPスコアは、RAの寛解を示し、3.2以下のDAS28-CRPスコアは、より低い疾患活動性を示す。一実施形態において、患者は、DASが2.6以下である所定の基準を満たさないか、または患者は、DAS28が3.2以下である所定の基準を満たさない。

10

【0076】

患者を、圧痛関節および膨張関節の総数の数によって、関節炎症状の改善について監視することもできる。圧痛関節および膨張関節の総数が、治療の投与後に、例えば、1個、2個、3個を超えるか、またはそれ以上減少しない場合には、患者は、ネガティブな評価を受ける、すなわちその治療に対して不十分な応答を有すると決定され得る。いくつかの実施形態において、患者を、膨張関節数または圧痛関節数の減少について、1週間もしくは2週間、1ヶ月もしくは2ヶ月、またはそれ以上にわたって監視する。いくつかの実施形態において、患者が、1個、2個、3個、またはそれ以上の膨張関節数または圧痛関節数の減少を必要とする所定の基準を満たさない場合には、この患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される。いくつかの実施形態において、患者が、15%、20%、もしくは30%、またはそれ以上の膨張関節数または圧痛関節数の減少を必要とする所定の基準を満たさない場合には、この患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される。

20

【0077】

患者を、MRI、超音波またはX線などの放射線の方法によって、関節炎症状の改善について監視することもできる。これらの方法は、滑膜炎、びらん性変化、および浮腫の程度を明らかにすることができる画像を提供する。例えば、1週間もしくは2週間、1ヶ月もしくは2ヶ月、またはそれ以上にわたって、滑膜炎の程度の減少、関節内の侵食速度の低下、または浮腫の減少を観察できないことは、この患者が治療に対して不十分な応答を有することを示し得る。いくつかの実施形態において、患者が、滑膜炎の程度の減少、関節内の侵食速度の低下、または15%、20%、30%、もしくはそれ以上の「骨浮腫」もしくは「骨炎」の減少を必要とする所定の基準を満たさない場合には、この患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される。

30

【0078】

患者を、血液または滑液中のVLA-1<sup>+</sup>T細胞もしくは単球などのVLA-1<sup>+</sup>細胞の数についてアッセイすることによって、第1もしくは第2の治療剤による治療の際に関節炎症状の改善について監視することもできる。VLA-1<sup>+</sup>細胞の数が、治療の投与後に、例えば、15%、20%、もしくは30%を超えるか、またはそれ以上減少しない場合には、この患者は、ネガティブな評価を受ける、すなわちその治療に対して不十分な応答を有すると決定され得る。いくつかの実施形態において、患者を、1週間もしくは2週間、1ヶ月もしくは2ヶ月、またはそれ以上にわたって、VLA-1<sup>+</sup>細胞の減少について監視する。いくつかの実施形態において、患者が、15%、20%、30%、またはそれ以上のVLA-1<sup>+</sup>細胞の減少を必要とする所定の基準を満たさない場合には、この患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される。

40

【0079】

いくつかの実施形態において、患者は、圧痛関節数と膨張関節数の両方において少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、またはそれ以上の改善を必要とし、

50

かつ以下の残りの5つのコア測定のうちの3つにおいて少なくとも15%、少なくとも20%、もしくは少なくとも30%、またはそれ以上の改善を必要とする所定の基準を満たさない：患者の疼痛の評価（1～100の範囲の視覚アナログスケールに基づく、スコアが高いほど疼痛が多いことを示す）、CRPなどの急性期反応物質のレベル、HAQスコア、患者および医師の全体的評価。患者および医師の全体的評価は、0～100のスケールで評価され、数が高いほど、疾患がより重症であることを示す。

【0080】

いくつかの実施形態において、患者を、例えば、7日間などの期間にわたって、1日あたりの尿または軟便の回数を決定するか、腹痛の程度または腹部腫瘍の大きさもしくは存在を決定するか、ヘマトクリットレベルを決定するか、標準体重からのずれを監視するか、または裂肛、瘻孔もしくは膿瘍の存在および大きさを決定することにより、第1または第2の治療剤による治療の際のIBD症状の改善について監視する。一実施形態において、症状を検査し、CDAIなどの活性スケールに適用する。CDAIスコアが、第1または第2の治療剤の投与後に、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、もしくは少なくとも80、またはそれ以上減少しない場合には、この患者は、ネガティブな評価を受ける、すなわちその治療に対して不十分な応答を有すると決定され得る。いくつかの実施形態において、患者のCDAIスコアを、1週間もしくは2週間、1ヶ月もしくは2ヶ月、またはそれ以上にわたって監視する。いくつかの実施形態において、患者が、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、または少なくとも80のCDAIスコアの減少を必要とする所定の基準を満たさない場合には、この患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される。

10

20

【0081】

いくつかの実施形態において、第1または第2の治療剤による治療に応答する患者のIBDQのスコアを監視する。例えば、IBDQスコアが、第1または第2の治療の投与後に、少なくとも15ポイント、少なくとも16ポイント、少なくとも17ポイント、もしくは少なくとも18ポイント、またはそれ以上増加しない場合には、この患者は、ネガティブな評価を受け得る、すなわちその治療に対して不十分な応答を有すると決定され得る。いくつかの実施形態において、患者のIBDQスコアを、1週間もしくは2週間、1ヶ月もしくは2ヶ月、またはそれ以上にわたって監視する。いくつかの実施形態において、患者が、少なくとも15ポイント、少なくとも16ポイント、少なくとも17ポイント、もしくは少なくとも18ポイント、またはそれ以上のIBDQスコアの増加を必要とする所定の基準を満たさない場合には、この患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療のために選択される。

30

【0082】

第1の治療に対する患者の応答に関する情報は、直接的にまたは間接的に取得することができる。例えば、患者の応答に関する情報は、第1の治療の投与後に、症状の改善について患者を直接検査する臨床医または介護士が評価することができる。もう1つの方法として、情報は、病院もしくは診療所の記録、臨床医もしくは介護士から取得される患者の記録、またはオンライン・データベースなどのデータベースなどから間接的に取得することができる。

40

【0083】

本明細書で使用する「取得(acquire)」または「取得(acquiring)」という用語は、物理的実体または値を「直接取得する」かまたは「間接的に取得する」ことによって、物理的実体または数値などの値を得ることを表す。「直接取得する」とは、物理的実体または値を得るためのプロセスを行う（例えば、患者または患者試料を検査する）ことを意味する。「間接的に取得する」とは、物理的実体または値を直接取得した第3のグループの研究室などの別のグループもしくは供給源から物理的実体または値を受け取ると表す。

【0084】

物理的実体を直接取得することには、出発物質などの物理的物質中の物理的变化を含む

50

プロセスを行うことが含まれる。例示的な変化には、2種類以上の出発物質からの物理的実体を作製すること、物質を剪断するかまたは断片化すること、物質を分離するかまたは精製すること、2種類以上の別々の実体を組み合わせて混合物にすること、共有結合もしくは非共有結合を切断するかまたは形成することを含む化学反応を行うことが含まれる。

【0085】

値を直接取得することには、試料または別の物質中の物理的変化を含むプロセスを行うこと、例えば、物質、例えば、試料、検体または試薬中の物理的変化を含む分析プロセス（本明細書で「物理分析」と呼ばれることもある）を行うこと、以下のもののうちの1つまたは複数を含む方法などの分析法を行うことが含まれる：別の物質から検体またはそのフラグメントもしくは他の誘導体などの物質を分離または精製すること、検体またはそのフラグメントもしくは他の誘導体を、緩衝液、溶媒、もしくは反応物質などの別の物質と組み合わせること、検体の第1原子と第2原子の間の共有結合もしくは非共有結合を切断または形成することなどの、検体またはそのフラグメントもしくは他の誘導体の構造を変化させること、あるいは試薬の第1原子と第2原子の間の共有結合もしくは非共有結合を切断または形成することなどの、試薬またはそのフラグメントもしくは他の誘導体の構造を変化させること。

10

【0086】

試料を「分析する」ことには、試料または出発物質などの別の物質中の物理的変化を伴うプロセスを行うことが含まれる。例示的な変化には、2種類以上の出発物質からの物理的実体を作製すること、物質を剪断するかまたは断片化すること、物質を分離するかまたは精製すること、2種類以上の別々の実体を組み合わせて混合物にすること、共有結合もしくは非共有結合を切断または形成することを含む化学反応を行うことが含まれる。試料を分析することには、試料、検体または試薬などの物質中の物理的変化を含む分析プロセス（本明細書で「物理分析」と呼ばれることもある）を行うこと、分析法、例えば、以下のもののうちの1つまたは複数を含む方法を行うことが含まれ得る：物質、例えば、検体またはそのフラグメントもしくは他の誘導体を別の物質から分離または精製すること、検体またはそのフラグメントもしくは他の誘導体を、緩衝液、溶媒、もしくは反応物質などの別の物質と組み合わせること、検体の第1原子と第2原子の間の共有結合もしくは非共有結合を切断または形成することなどの、検体またはそのフラグメントもしくは他の誘導体の構造を変化させること、あるいは試薬の第1原子と第2原子の間の共有結合もしくは非共有結合を切断または形成することなどの、試薬またはそのフラグメントもしくは他の誘導体の構造を変化させること。

20

30

【0087】

一実施形態において、患者が、関節炎症状の改善を有するか否かを決定することには、患者を評価すること、患者由来の試料を分析すること、患者の評価もしくは試料の分析を要求すること、患者の評価もしくは試料の分析の結果を要求すること、または患者の評価もしくは試料の分析の結果を受け取るもののうちの1つまたは複数が含まれる。一般に、分析には、基本的な方法を実行すること（例えば、患者試料中のVLA-1<sup>+</sup>細胞もしくは単球の数を測定すること）または基本的な方法を実行している別のヒトからデータ受け取ることの一方または両方が含まれ得る。

40

【0088】

抗VLA-1抗体

VLA-1のサブユニット、サブユニット、または両方のサブユニットなどのVLA-1に対する抗体は、本明細書に記載の方法で使用するのに適する。一実施形態において、抗VLA-1抗体は、VLA-1の1サブユニットに結合する。例示的な抗VLA-1抗体は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第7,358,054号に開示されている。本明細書に記載の方法で使用するのに適する抗体には、以下のものが含まれる：1つ、2つ、または3つの軽鎖(LC)CDRおよび1つ、2つまたは3つの重鎖(HC)CDRを有し、一実施形態において、米国特許第7,358,054号に開示されている抗体の配列を有する全6つのCDRを有する抗体、CDRのそ

50

れぞれが、米国特許第 7,358,054 号に開示されている抗体の CDR と 1 個または 2 個以下のアミノ酸が異なる抗体（この文脈で使用される場合、変異アミノ酸は、非保存的变化において、独立して、またはグループとして保存的であり得る）。

【0089】

一実施形態において、本明細書に記載の方法に有用な抗 V L A - 1 抗体は、米国特許第 7,358,054 号に開示されている抗体、米国特許第 7,358,054 号に開示されている抗体と重複するエピトープに結合するか、またはその抗体と結合に関して競合する抗体、米国特許第 7,358,054 号に開示されている抗体の対応する部分と少なくとも 90%、95%、または 99% のアミノ酸相同性を有する LC 可変領域、HC 可変領域、またはその両方を有する抗体、米国特許第 7,358,054 号に開示されている抗体の対応する部分と 10 個以下、5 個以下、または 1 個以下のアミノ酸残基が異なる LC 可変領域を有し、米国特許第 7,358,054 号に開示されている抗体の対応する部分と 10 個以下、5 個以下、または 1 個以下のアミノ酸残基が異なる HC 可変領域を有する抗体、またはそのような LC 可変領域と HC 可変領域の両方を有する抗体の LC 可変領域、HC 可変領域、またはその両方を含む。

10

【0090】

一実施形態において、本明細書に記載の方法に有用な抗 V L A - 1 抗体は、配列番号 1（図 1 A）の配列と同じか、または 10 個以下、5 個以下、3 個以下、もしくは 1 個以下のアミノ酸が異なる軽鎖可変領域、および配列番号 2（図 1 B）の配列と同じか、または 10 個以下、5 個以下、3 個以下、もしくは 1 個以下のアミノ酸が異なる重鎖可変領域を含む。

20

【0091】

一実施形態において、抗 V L A - 1 抗体は、配列番号 3（図 2 A）の配列と同じか、または 10 個以下、5 個以下、3 個以下、もしくは 1 個以下のアミノ酸が異なる軽鎖配列、および配列番号 4（図 2 B）の配列と同じか、または 10 個以下、5 個以下、3 個以下、もしくは 1 個以下のアミノ酸が異なる重鎖配列を有する。

【0092】

本明細書で論じる、本明細書に記載の方法に有用な、例示的な抗 V L A - 1 抗体には、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第 7,358,054 号に記載の抗体が含まれる。米国特許第 7,358,054 号に記載の抗体には、例えば、モノクローナル抗体 A J H 1 0（A T C C P T A - 3 5 8 0；2001 年 8 月 2 日に寄託され、アメリカ培養細胞系統保存機関、10801 University Boulevard、マナッサス、バージニア州 20110-2209 が所有している）、h A Q C 2（A T C C P T A - 3 2 7 5；2001 年 4 月 18 日に寄託された）、h a A Q C 2（A T C C P T A - 3 2 7 4；2001 年 4 月 18 日に寄託された）、h s A Q C 2（A T C C P T A - 3 3 5 6；2001 年 5 月 4 日に寄託された）および m A Q C 2（A T C C P T A - 3 2 7 3）が含まれる。これらの抗体の全ては、ブダペスト条約の下で寄託された。

30

【0093】

一実施形態において、本明細書に記載の方法に有用な抗 V L A - 1 抗体は、配列番号 1（図 1 A）の配列を含む軽鎖ポリペプチド、および配列番号 2（図 1 B）の配列を含む重鎖ポリペプチドを含む。

40

【0094】

一実施形態において、抗 V L A - 1 抗体は、配列番号 3（図 2 A）の配列を含む軽鎖配列および配列番号 4（図 2 B）の配列を含む重鎖配列を有する。他の抗 V L A - 1 抗体には、例えば、米国特許第 5,391,481 号および同第 5,788,966 号に記載されているモノクローナル抗体 1 B 3（A T C C H B - 1 0 5 3 6）、ならびに H a 3 1 / 8 が含まれる。

【0095】

一実施形態において、抗 V L A - 1 抗体は、例えば、物理的に相互作用を遮断するか、

50

V L A - 1のその対応物に対する親和性を低下させるか、V L A - 1複合体を破壊するかまたは不安定化させるか、V L A - 1を隔離するか、またはV L A - 1を分解の標的にすることによって、V L A - 1とコラーゲンなどのV L A - 1リガンドの間の相互作用を阻害する。一実施形態において、本抗体は、V L A - 1 / リガンド結合界面に関与する1つまたは複数のアミノ酸残基においてV L A - 1に結合することができる。かかるアミノ酸残基は、例えば、アラニンスキャニングによって同定することができる。別の実施形態において、本抗体は、V L A - 1 / リガンド結合に関与しない残基に結合することができる。例えば、本抗体は、V L A - 1の立体構造を変えることができるので、結合親和性を低下させることができるか、または本抗体は、立体的に、V L A - 1 / リガンド結合を妨げてもよい。一実施形態において、本抗体は、V L A - 1によって媒介される事象または活性の活性化を低下させることができる。

10

**【 0 0 9 6 】****併用療法**

関節炎の治療用の抗V L A抗体は、関節炎のための他の治療の代わりに、または関節炎のための他の治療に加えて投与することができる。

**【 0 0 9 7 】**

一実施形態において、患者が、例えば、D M A R D、T N F - 阻害剤、J A K ( ヤヌスキナーゼ ) 阻害剤 ( 例えば、J A K 1 阻害剤、J A K 2 阻害剤またはJ A K 3 阻害剤 )、S Y K ( 脾臓チロシンキナーゼ ) 阻害剤、I L - 6 阻害剤、I L - 1 7 阻害剤、I L - 1 2 / I L - 2 3 阻害剤、V L A - 2 阻害剤、M A d C A M - 1 阻害剤、C D 2 0 阻害剤、またはアパタセプトなどの別の抗リウマチ療法の生物製剤の投与にตอบสนองしないか、ตอบสนองするのを止めるか、またはตอบสนองして改善するのを止める場合に、抗V L A - 1抗体を投与する。例示的なD M A R Dには、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、金塩、およびペニシラミンが含まれる。例示的なT N F - 阻害剤には、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、ゴリムマブ、およびエタネルセプトが含まれる。例示的なV L A - 2 阻害剤は、抗V L A - 2抗体のG B R 5 0 0であり、例示的なM A d C A M - 1 阻害剤は、抗M A d C A M - 1抗体のベドリズマブであり、例示的なC D 2 0 阻害剤は、抗C D 2 0抗体のリツキシマブである。

20

**【 0 0 9 8 】**

患者が、第1の治療としてD M A R D、抗T N F - 治療、または本明細書に記載の別の治療剤を受け取ることができる場合には、この患者は、抗V L A - 1抗体を用いる治療を受ける前に、第1の治療を受け取るのを止めることができる。一実施形態において、患者が、抗V L A - 1治療を受け始める時に、第1の治療剤を受け取り続ける。例えば、患者は、抗V L A - 1抗体治療の投与後に第1の治療剤の投与を受けるか、または治療レベルの本抗体および第1の治療剤の両方が、患者において維持されるように投与が選択される。本抗体および第1の治療剤は、少なくとも1日間、少なくとも2日間、少なくとも5日間、少なくとも10日間、またはそれ以上の間、患者において維持され得る。

30

**【 0 0 9 9 】**

一実施形態において、患者が、抗T N F - 治療およびD M A R D治療を受け、その後、この患者が、抗T N F - 治療およびD M A R D治療のいずれか一方またはその両方による治療を受けることを止めると、抗V L A - 1抗体を投与される。

40

**【 0 1 0 0 】**

一実施形態において、患者は、抗V L A - 1抗体を用いる治療を受ける間に、関節炎の他の治療を受けるか、または受け続ける。例えば、患者は、熱治療および冷却治療を受けてもよく、または副木もしくは装具を用いて、関節を支持し、整列させることができる。関節炎患者は、水療法、氷マッサージ、または経皮神経刺激 ( T E N S ) も受けてもよい。カプサイシンクリームも、疼痛緩和をもたらすために、関節を覆っている皮膚に適用することができる。患者は、グルコサミンおよびコンドロイチンを取得することができる。患者は、アセトアミノフェン、またはアスピリン、イブプロフェンもしくはナプロキセンなどのN S A I D ( 非ステロイド系抗炎症薬 ) を取得することもできる。患者 ( 特に、自己

50

免疫性関節炎の患者)も、コルチコステロイド、セレコキシブなどのCOX-2(シクロオキシゲナーゼ-2)阻害剤、アザチオプリンまたはシクロホスファミドなどの免疫抑制剤も受け取ることができる。患者は、関節を再構築(関節形成)するか、または関節を交換するための手術も行われてよい。患者は、持久力を構築または維持するための関節に負荷がかからない有酸素活動、柔軟性のための様々な範囲の運動訓練、および筋緊張のための筋力トレーニングなどの運動療法が行われてもよい。

#### 【0101】

##### 抗体

本明細書で使用する「抗体」という用語は、少なくとも1つの免疫グロブリン可変領域、例えば、免疫グロブリン可変ドメインをもたらすアミノ酸配列または免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むタンパク質を表す。例えば、抗体は、重(H)鎖可変領域(本明細書でVHと省略する)、および軽(L)鎖可変領域(本明細書でVLと省略する)を含み得る。別の例において、抗体は、2つの重(H)鎖可変領域および2つの軽(L)鎖可変領域を含む。「抗体」という用語は、一本鎖抗体、Fab断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、Fd断片、Fv断片、およびdAb断片、ならびにタイプIgA、IgG(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgE、IgD、IgM、およびそれらのサブタイプのインタクトかつ/または全長の免疫グロブリンなどの完全抗体を含む抗体の抗原結合断片を包含する。免疫グロブリンの軽鎖は、タイプまたはタイプのものであってよい。一実施形態において、本抗体はグリコシル化される。抗体は、抗体依存性細胞傷害および/または補体媒介性細胞傷害に機能的であり得るか、またはこれらの活性の一方または両方に対して非機能的であってよい。

10

20

#### 【0102】

VH領域およびVL領域は、「フレームワーク領域」(FR)と呼ばれるより保存された領域と共に散在する「相補性決定領域」(「CDR」と呼ばれる超可変領域にさらに細分することができる。FRおよびCDRの範囲は、正確に定義されている(Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版、米国保健社会福祉省、NIH出版番号91-3242, 1991; およびChothia, et al., J. Mol. Biol. 196: 901-917, 1987参照)。カバット定義を本明細書で使用する。それぞれのVHおよびVLは、一般的に、以下の順番でアミノ末端からカルボキシ末端に配置されている3つのCDRおよび4つのFRで構成されている: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。「免疫グロブリンドメイン」は、免疫グロブリン分子の可変ドメインまたは定常ドメインのドメインを表す。免疫グロブリンドメインは、一般的に、約7つの鎖で形成される2つのシート、および保存されたジスルフィド結合を含む(例えば、Williams and Barclay, Ann. Rev. Immunol. 6: 381-405, 1988参照)。「免疫グロブリン可変ドメイン配列」は、抗原結合に適する立体構造にCDR配列を位置づけるのに十分な構造を形成することができるアミノ酸配列を表す。例えば、この配列は、天然の可変ドメインのアミノ酸配列の全てまたは一部を含んでもよい。例えば、この配列は、1個、2個、もしくはそれ以上のN末端アミノ酸またはC末端アミノ酸を取り除いてもよく、内部のアミノ酸は、1個もしくは複数の挿入または追加の末端アミノ酸を含むか、または他の変化を含んでもよい。一実施形態において、免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むポリペプチドは、別の免疫グロブリン可変ドメイン配列と結合し、VLA-1と相互作用する構造などの標的結合構造(または「抗原結合部位」)を形成することができる。

30

40

#### 【0103】

本抗体のVH鎖またはVL鎖は、重鎖定常領域または軽鎖定常領域の全部または一部をさらに含み、それによって、それぞれ、免疫グロブリン重鎖または免疫グロブリン軽鎖を形成することができる。一実施形態において、本抗体は、2つの免疫グロブリン重鎖および2つの免疫グロブリン軽鎖の四量体である。免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖は、ジスルフィド結合により結合することができる。重鎖定常領域は、一般的に、3

50

つの定常ドメイン C H 1、C H 2、および C H 3 を含む。軽鎖定常領域は、一般的に、C Lドメインを含む。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。本抗体の定常領域は、一般的に、エフェクター細胞などの免疫系の様々な細胞、および古典的な補体系の第 1 成分 ( C I q ) を含む宿主の組織または因子への本抗体の結合を媒介する。

#### 【 0 1 0 4 】

抗体の 1 つまたは複数の領域は、ヒト、効果的にはヒトであり得るか、またはヒト化することができる。例えば、可変領域のうちの 1 つまたは複数は、ヒトまたは効果的にはヒトであり得る。例えば、一般的に、ヒト化抗体において、C D R、例えば、H C C D R 1、H C C D R 2、H C C D R 3、L C C D R 1、L C C D R 2 および L C C D R 3 のうちの 1 つまたは複数は、齧歯類、例えば、マウスなどの非ヒトであり、本抗体の他の部分はヒトである。一般的に、フレームワーク領域の 1 つまたは複数は、ヒト、例えば、H C または L C の F R 1、F R 2、F R 3、および F R 4 であり得る。一実施形態において、全てのフレームワーク領域はヒトであり、免疫グロブリンを産生する造血細胞または非造血細胞などのヒト体細胞などに由来する。一実施形態において、ヒト配列は、生殖系列配列であるので、生殖系列の核酸によってコードされる。定常領域の 1 つまたは複数は、ヒト、効果的にはヒトであり得るか、またはヒト化することができる。別の実施形態において、フレームワーク領域の少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、または 9 8 % (例えば、集合的に F R 1、F R 2、および F R 3、または集合的に F R 1、F R 2、F R 3、および F R 4)、または抗体の全体は、ヒト、効果的にはヒトであり得るか、またはヒト化することができる。例えば、集合的に F R 1、F R 2、および F R 3 は、ヒト生殖系列セグメントによってコードされるヒト配列と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるか、または完全に同一であり得る。「効果的にはヒト」の免疫グロブリン可変領域は、免疫グロブリン可変領域が正常なヒトにおいて免疫原性応答を誘発しないような、十分な数のヒトフレームワークのアミノ酸位置を含む免疫グロブリン可変領域である。「効果的にはヒト」の抗体は、抗体が、正常なヒトにおいて免疫原性応答を誘発しないように、十分な数のヒトのアミノ酸位置を含む抗体である。

#### 【 0 1 0 5 】

「ヒト化」免疫グロブリン可変領域は、改変型が、非改変型よりもヒトにおいてそれほど免疫応答を誘発しないように改変された、例えば、免疫グロブリン可変領域が、正常なヒトにおいて免疫原性応答を誘発しないように十分な数のヒトフレームワークアミノ酸位置を含むように改変された免疫グロブリン可変領域である。「ヒト化」免疫グロブリンは、例えば、米国特許第 6, 4 0 7, 2 1 3 号および同第 5, 6 9 3, 7 6 2 号に記載されている。場合によって、ヒト化免疫グロブリンは、1 つまたは複数のフレームワークアミノ酸位置で非ヒトアミノ酸を含むことができる。抗 V L A - 1 抗体は、キメラ抗体であるので、マウス、ラットまたはウサギの抗体などの同族抗体を遺伝子操作することによって産生することもできる。例えば、同族抗体は、重鎖および/もしくは軽鎖のヒンジならびに/または重鎖および/もしくは軽鎖の定常領域の一部または全部が、ヒトなどの別の種由来の抗体の対応する構成要素と置き換えられるように、組換え D N A 技術によって改変することができる。一般的には、遺伝子操作された抗体の可変ドメインは、同族抗体の可変ドメインと同一または実質的に同一のままである。かかる遺伝子操作された抗体は、キメラ抗体と呼ばれ、ヒンジおよび/または定常領域が由来する生物種の個体に投与される場合に、同族抗体よりも抗原性が低い。例えば、ヒトのヒンジおよび/または定常領域、ならびにマウス抗体のフレームワーク領域を有するキメラ抗体は、その F R 領域が由来するマウス抗体よりも、ヒトにおいて抗原性が低い。キメラ抗体を作製する方法は、当技術分野で周知である。好ましい定常領域には、I g G 1 および I g G 4 に由来するものが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【 0 1 0 6 】

抗体産生

V L A - 1 に結合する抗体は、動物の免疫化、ファージディスプレイなどのインビトロ法を含む様々な方法で産生することができる。V L A - 1 の全てまたは一部は、免疫原として、または選択のための標的として使用することができる。例えば、V L A - 1 またはその断片、例えば、V L A - 1 の 1 サブユニットの全部または一部、例えば、1 - I ドメインは、免疫原として使用することができる。一実施形態において、免疫動物は、天然の、ヒトまたは部分的にヒトの免疫グロブリン遺伝子座を有する免疫グロブリン産生細胞を含む。一実施形態において、非ヒト動物は、ヒト免疫グロブリン遺伝子の少なくとも一部を含む。例えば、ヒト I g 遺伝子座の巨大断片を用いて、マウス抗体産生が欠損しているマウス系統を遺伝子操作することができる。ハイブリドーマ技術を用いて、所望の特異性を有する遺伝子に由来する抗原特異的モノクローナル抗体を産生し、選択してもよい。

10

## 【0107】

V L A - 1 に対する非ヒト抗体も、齧歯類で産生することができる。この非ヒト抗体は、例えば、E P 2 3 9 4 0 0 ( W i n t e r e t a l . ) ; 米国特許第 6 , 6 0 2 , 5 0 3 号、同第 5 , 6 9 3 , 7 6 1 号、および同第 6 , 4 0 7 , 2 1 3 号に記載の方法などによりヒト化することができる。もう 1 つの方法として、この非ヒト抗体は脱免疫化することができるか、またはそうでなければ、改変し、それらを効果的にヒトにさせることができる。

20

## 【0108】

E P 2 3 9 4 0 0 は、一方の種の相補性決定領域 ( C D R ) を別の種の C D R と ( 所定の可変領域内で ) 置換することによって改変する抗体について記載している。一般的に、マウス抗体などの非ヒト抗体の C D R は、所望の置換された抗体をコードする配列を生成するように組換え核酸技術を用いて、ヒト抗体の対応する領域に置換される。所望のアイソタイプ ( 通常、C H の I および C L の ) のヒト定常領域遺伝子セグメントを加えることができ、ヒト化された重鎖および軽鎖の遺伝子を哺乳類細胞中で共発現させ、可溶性のヒト化抗体を産生することができる。抗体をヒト化するための他の方法も使用することができる。例えば、他の方法によって、抗体の三次元構造、結合している決定因子に近接している三次元のフレームワークの位置、および免疫原性ペプチド配列を説明することができる。例えば、W O 9 0 / 0 7 8 6 1 、米国特許第 5 , 6 9 3 , 7 6 2 号、同第 5 , 6 9 3 , 7 6 1 号、同第 5 , 5 8 5 , 0 8 9 号、および同第 5 , 5 3 0 , 1 0 1 号 ; T e m p e s t e t a l . , B i o t e c h n o l o g y 9 : 2 6 6 - 2 7 1 , 1 9 9 1 、ならびに米国特許第 6 , 4 0 7 , 2 1 3 号を参照されたい。

30

## 【0109】

時には、ヒトフレームワークへの C D R の直接移動は、得られる抗体の抗原結合親和性の喪失をもたらす。これは、いくつかの同族抗体において、フレームワーク領域内の特定のアミノ酸が C D R と相互作用することにより、抗体の全体的な抗原結合親和性に影響を及ぼすからである。このような場合には、同族抗体の抗原結合活性を保持するために、アクセプター抗体のフレームワーク領域に「逆突然変異」を導入することが重要である。逆突然変異を起こす一般的な方法は、当技術分野で知られている。例えば、Q u e e n e t a l . , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 8 6 : 1 0 0 2 9 - 1 0 0 3 3 , 1 9 8 9 ; C o e t a l , P r o c . N a t . A c a d . S c i . U S A 8 8 : 2 8 6 9 - 2 8 7 3 , 1 9 9 1 ; および W O 9 0 / 0 7 8 6 1 ( P r o t e i n D e s i g n L a b s I n c . ) は、2 つの重要なステップを含むアプローチについて記載している。最初に、ヒト V フレームワーク領域を、同族マウス抗体の V 領域フレームワークに相同性のある最適なタンパク質配列についてコンピュータ解析により選択する。その後、マウス V 領域の三次構造は、マウス C D R と相互作用する可能性があるフレームワークのアミノ酸残基を可視化するためにコンピュータによってモデル化され、その後、これらのマウスアミノ酸残基は、相同なヒトフレームワークの上に重ねられる。この 2

40

50

段階のアプローチの下では、ヒト化抗体を設計するためのいくつかの基準がある。第1の基準は、通常、非ヒトドナーの免疫グロブリンに相同である特定のヒト免疫グロブリン由来のフレームワークをヒトアクセプターとして使用するか、または多くのヒト抗体のコンセンサスフレームワークを使用することである。第二の基準は、ヒトアクセプターの残基が独特であり、ドナーの残基が、フレームワークの特定残基においてヒト配列に典型的である場合に、アクセプターよりはむしろドナーのアミノ酸を使用することである。第三の基準は、CDRに直接隣接した位置において、アクセプターよりはむしろドナーのフレームワークアミノ酸残基を使用することである。

【0110】

Tempest, *Biototechnology* 9:266-271, 1991に記載されているものなどの異なるアプローチも使用してよい。このアプローチでは、NEWMの重鎖および軽鎖ならびにREIの重鎖および軽鎖由来のV領域フレームワークそれぞれを、マウス残基にラジカルを導入することなく、CDR-移植用を使用する。このアプローチを使用する利点は、NEWM可変領域およびREI可変領域の三次元構造が、X線結晶学から知られているので、CDRとV領域のフレームワーク残基との間の特異的相互作用を容易にモデル化できることである。

【0111】

VLA-1に結合する完全ヒトモノクローナル抗体は、例えば、Boerner et al., *J. Immunol.* 147:86-95, 1991に記載されるようなインビトロで刺激したヒト脾細胞を用いて産生することができる。VLA-1に結合する完全ヒトモノクローナル抗体は、Persson et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 88:2432-2436, 1991、またはHuang and Stollár, *J. Immunol. Methods* 141:227-236, 1991、および米国特許第5,798,230号に記載されるようなレパートリークローニングによって調製してもよい。標準的なファージ技術を用いてヒトの治療薬として開発することができる高親和性抗体を単離するために、非免疫ラージヒトファージディスプレイライブラリーを用いてもよい(例えば、Hoogenboom et al., *Immunotechnology* 4:1-20, 1998; Hoogenboom et al., *Immunol Today* 2:371-8, 2000; および米国特許公開第2003-023233号を参照されたい)。完全ヒト抗体を産生するための他の方法は、内因性Ig遺伝子座を不活化し、再配列されないヒト抗体の重鎖遺伝子および軽鎖遺伝子についてトランスジェニックである非ヒト動物の使用を伴う。かかるトランスジェニック動物は、1-イドメインまたはその所望の抗原性断片で免疫化することができ、その後、ハイブリドーマは、それに由来するB細胞から作られる。これらの方法は、例えば、米国特許第5,789,650号などのヒトIgミニ遺伝子座を含むトランスジェニックマウスに関する様々なGenPharm/Medarex(パロアルト、カリフォルニア州)の刊行物/特許、XENOMIC Eに関する様々なAbgenix社(フレモント、カリフォルニア州)の刊行物/特許(例えば、米国特許第6,075,181号、同第6,150,584号および同第6,162,963号; Green et al., *Nature Genetics* 7:13-21, 1994; およびMendez et al., *Nat. Genet.* 15:146-56, 1997)、ならびに「トランスジェニック(transomic)」マウスに関する様々なキリン(株)(日本)の刊行物/特許(例えば、EP843961、およびTomizuka et al., *Nature Genetics* 16:133-1443, 1997)に記載されている。

【0112】

本明細書に記載の抗体は、原核細胞および真核細胞で産生することができる。一実施形態において、抗体(例えば、scFv)を、ピキア(例えば、Powers et al., *J. Immunol. Methods* 251:123-35, 2001を参照されたい)、ハンゼヌラ、またはサッカロミセスなどの酵母細胞で発現させる。抗体、特に、全長IgG抗体などの全長抗体は、哺乳類細胞で産生することができる。組換え発現のた

10

20

30

40

50

めの例示的な哺乳類宿主細胞には、Kaufman and Sharp, Mol. Biol. 159: 601-621 (1982)などに記載されているDHFR選択マーカと共に用いられる(Urlaub and Chasin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220, 1980に記載のdhfr<sup>-</sup>CHO細胞を含む)チャイニーズハムスター卵巣(CHO細胞)、NSO骨髓腫細胞およびSP2細胞などのリンパ球細胞株、COS細胞、K562、トランスジェニック哺乳類などのトランスジェニック動物の細胞が含まれる。例えば、この細胞は、乳腺上皮細胞であり得る。

#### 【0113】

免疫グロブリンドメインをコードする核酸配列に加えて、組換え発現ベクターは、宿主細胞内でベクターの複製を調節する配列(例えば、複製開始点)および選択マーカ遺伝子などの追加の核酸配列を有していてもよい。選択マーカ遺伝子は、ベクターが導入される宿主細胞の選択を容易にする(例えば、米国特許第4,399,216号、同第4,634,665号、および同第5,179,017号を参照されたい)。例示的な選択マーカ遺伝子には、メトトレキサート選択/増幅と共にdhfr<sup>-</sup>宿主細胞などにおいて使用するためのジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)遺伝子、およびG418選択などのためのneo遺伝子が含まれる。

10

#### 【0114】

全長抗体またはその抗原結合部分などの抗体の組換え発現のための例示的なシステムにおいて、抗体重鎖および抗体軽鎖の両方をコードする組換え発現ベクターは、リン酸カルシウムによって媒介されるトランスフェクションによりdhfr<sup>-</sup>CHO細胞に導入される。組換え発現ベクター内で、抗体の重鎖遺伝子および軽鎖遺伝子を、それぞれ、CMVエンハンサー/AΔMLPプロモーター調節エレメントまたはSV40エンハンサー/AΔMLPプロモーター調節エレメントなどのSV40、CMV、およびアデノウイルスなどに由来するエンハンサー/プロモーター調節エレメントに作動可能に連結し、高レベルの遺伝子の転写を促進する。この組換え発現ベクターは、メトトレキサート選択/増幅を用いて、このベクターでトランスフェクトしたCHO細胞の選択を可能にするDHFR遺伝子も保有する。選択した形質転換宿主細胞を培養し、抗体の重鎖および軽鎖の発現を可能にし、インタクトな抗体を培地から回収する。標準的な分子生物学的技術を用いて、組換え発現ベクターを調製し、宿主細胞にトランスフェクトして、形質転換体を選択し、宿主細胞を培養して、培地から抗体を回収する。例えば、いくつかの抗体は、プロテインAまたはプロテインGを有するアフィニティークロマトグラフィーにより単離することができる。

20

30

#### 【0115】

抗体は、例えば、Fc受容体またはCIqとの相互作用を減少もしくは除去するか、またはその両方を行うようにFc機能を変える改変などの改変も含んでもよい。例えば、ヒトIgG1定常領域は、1つまたは複数の残基、例えば、(米国特許第5,648,260号の番号付けに従う)残基234および残基237のうちの1つまたは複数において変異させることができる。他の例示的な改変には、米国特許第5,648,260号に記載のものが含まれる。

40

#### 【0116】

Fcドメインを含むいくつかの抗体については、抗体産生システムを設計し、Fc領域がグリコシル化された抗体または他のタンパク質を合成してもよい。例えば、IgG分子のFcドメインは、CH2ドメイン中のアスパラギン297でグリコシル化されている。このFcドメインは、他の真核生物の翻訳後修飾も含み得る。他の場合において、タンパク質を、グリコシル化されていない形態で産生する。抗体は、トランスジェニック動物によって産生することもできる。例えば、米国特許第5,849,992号には、トランスジェニック哺乳類の乳腺で抗体を発現させるための方法が記載されている。乳汁特異的プロモーター、および本明細書に記載の抗体などの目的の抗体をコードする核酸配列、ならびに分泌のためのシグナル配列を含む導入遺伝子を構築する。かかるトランスジェニック

50

哺乳類のメスが産生する乳汁には、その中に分泌された目的のタンパク質、例えば、抗体が含まれる。このタンパク質を乳汁から精製するか、またはいくつかのアプリケーションでは、直接使用することができる。

【0117】

抗VLA-1抗体は、所望の機能を達成するために、他の部分をさらに含んでもよい。例えば、本抗体は、抗体が標的とする細胞を死滅させるためなどの、破傷風トキソイドもしくはリシンなどの毒素部分、または $^{111}\text{In}$ もしくは $^{90}\text{Y}$ などの放射性核種を含んでもよい（例えば、米国特許第6,307,026号を参照されたい）。これらの抗体は、簡単に単離または検出するために、ビオチンなどの部分、蛍光部分、放射性部分、ヒスチジンタグなどを含んでもよい。これらの抗体は、それらの血清半減期を延ばすことができる部分は、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）部分も含んでもよい。

10

【0118】

医薬組成物

抗VLA-1抗体は、関節炎、例えば、関節リウマチ性を治療するために対象に投与するための医薬組成物として製剤化することができる。一般的に、医薬組成物には、薬学的に許容される担体が含まれる。本明細書で使用する「薬学的に許容される担体」には、生理学的に適合性のある任意のおよび全ての溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが含まれる。この組成物は、酸付加塩または塩基付加塩などの薬学的に許容される塩を含み得る（例えば、Berge, et al., J. Pharm. Sci. 66:1-19, 1977を参照されたい）。VLA-1アンタゴニストは、標準的な方法に従って製剤化することができる。医薬製剤は、十分に確立された技術であり、例えば、Gennaro（編集）, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版、Lippincott, Williams & Wilkins (2000) (ISBN: 0683306472); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版、Lippincott Williams & Wilkins Publishers (1999) (ISBN: 0683305727); および Kibbe（編集）, Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association, 第3版 (2000) (ISBN: 091733096X) にさらに説明されている。

20

30

【0119】

一実施形態において、抗VLA-1抗体は、塩化ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、一塩基性リン酸ナトリウム、および安定剤などの賦形剤物質で製剤化することができる。本抗体を、例えば、適当な濃度の緩衝液で提供することができ、2~8で保存することができる。医薬組成物は、種々の形態であってもよい。これらには、例えば、注射可能もしくは注入可能な液体溶液などの液体、半固体および固体剤形、分散液または懸濁液、錠剤、丸剤、散剤、リボソームおよび坐薬が含まれる。好ましい形態は、投与および治療適用の意図された形態に依存し得る。一般的に、本明細書に記載の薬剤用の組成物は、注射可能または注入可能な溶液形態である。

40

【0120】

本明細書に記載され得るかかる抗VLA-1抗体組成物は、静脈内注射、皮下注射、腹腔内注射、または筋肉内注射などによって、経口投与または非経口投与することができる。

【0121】

本明細書で使用する「非経口投与 (parenteral administration)」および「非経口投与 (administered parenterally)」という語句は、経腸投与および局所投与以外の投与形態（通常は注射による）を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、硬膜外、大脳内、頭蓋内、頸動脈内お

50

よび胸骨内への注射および注入を含むが、これらに限定されない。

【0122】

本組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散液、リポソーム、または高濃度の安定保存に適する他の整った構造として製剤化することができる。本明細書に記載の、適切な溶媒中の必要量の薬剤を上記に列挙した成分の1つまたは組合せに組み込み、その後、必要に応じて、ろ過滅菌することにより、滅菌注射溶液を調製することができる。一般的に、分散液は、塩基性分散媒体および上記に列挙したものの中から必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクル中に、本明細書に記載の薬剤を組み込むことによって調製される。滅菌注射溶液の調製用の滅菌粉末の場合において、好ましい調製方法は、予め滅菌ろ過したその溶液から本明細書に記載の薬剤と任意の追加の所望の成分の粉末をもたらす真空乾燥および凍結乾燥である。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合には必要な粒径の維持によって、かつ界面活性剤の使用によって維持することができる。注射用組成物の長期吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物中に含めることによってもたらされ得る。

10

【0123】

特定の実施形態において、VLA-1アンタゴニストを、インプラントを含む放出制御製剤およびマイクロカプセル化送達システムなどの急速な放出に対して化合物を保護する担体を用いて調製してもよい。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。かかる製剤の調製のための多くの方法が特許化されているか、または一般に知られている。例えば、J. R. Robinson, 編、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978を参照されたい。

20

【0124】

抗VLA-1抗体は、例えば、血液、血清、または他の組織などの循環中のその安定性および/または保持を、例えば、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、または少なくとも50倍改善する部分を用いて改変することができる。改変抗体が、関節炎の関節などの損傷部位に到達できるか否かを評価するために、例えば、抗体の標識形態を用いることによって改変抗体を評価することができる。

30

【0125】

例えば、抗VLA-1抗体を、ポリマー、例えば、ポリアルキレンオキシドまたはポリエチレンオキシドなどの実質的に非抗原性のポリマーと結合させることができる。適切なポリマーは、重量によって大きく変化する。200~35,000ダルトンの範囲（または約1,000ダルトン~15,000ダルトンの範囲、もしくは約2,000ダルトン~12,500ダルトンの範囲）の数平均分子量を有するポリマーを用いることができる。

【0126】

一実施形態において、抗VLA-1抗体は、ポリビニルアルコールまたはポリビニルピロリドンなどの親水性ポリビニルポリマーなどの水溶性ポリマーに結合させることができる。かかるポリマーの非限定的なリストには、ポリエチレングリコール(PEG)またはポリプロピレングリコールなどのポリアルキレンオキシドホモポリマー、ポリオキシエチレン化ポリオール、それらのコポリマーおよびそれらのブロックコポリマーが含まれ、その際、ブロックコポリマーの水溶性が維持されることを条件とする。さらなる有用なポリマーには、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、ポリオキシエチレンとポリオキシプロピレンのブロックコポリマー、例えば、プルロニックなどのポリオキシアルキレン、ポリメタクリレート、カルボマー、および分枝状多糖類または分枝していない多糖類が含まれる。

40

【0127】

抗VLA-1抗体を、抗炎症剤などの第2の薬剤、またはDMARDと組み合わせて使

50

用する場合、これらの2つの薬剤は、別々にまたは一緒に製剤化することができる。例えば、それぞれの医薬組成物を、投与の直前などに混合するか、一緒に投与するか、または別々に投与することができる。それぞれの医薬組成物は、別々に、同時に、または異なる時点で投与することができる。

**【0128】****投与**

本発明で特徴づけられる抗VLA-1抗体は、様々な方法によって、ヒト対象などの対象に投与することができる。多くのアプリケーションでは、投与経路は、静脈内注射または点滴(IV)、皮下注射(SC)、腹腔内投与(IP)、または筋肉注射のうちの1つである。場合によって、髄腔内、脳室内(ICV)、脳内または頭蓋内投与などにより、CNSに直接投与してもよい。アンタゴニストは、固定用量として、または例えば、mg/kgの用量で投与することができる。

10

**【0129】**

用量は、アンタゴニストに対する抗体の産生を減少または回避するために選択することもできる。

**【0130】**

ブロッキング剤の投与経路および/または投与形態を、個々のケースに合わせて調整することもできる。投薬計画を、所望の応答、例えば、治療応答または組合せ治療効果をもたらすように調整する。

**【0131】**

一般に、生物学的に利用可能な量で薬剤を対象に提供するために、抗VLA-1抗体(および任意に、第2の薬剤)の任意の用量の組合せ(別々かまたは同時処方のいずれか一方)を使用することができる。例えば、0.025mg/kg~100mg/kg、0.05~50mg/kg、0.1mg/kg~30mg/kg、0.1mg/kg~5mg/kg、または0.3mg/kg~3mg/kgの範囲の用量を投与することができる。他の適切な投与量レベルには、例えば、1投与あたり0.001mg/体重kgから100mg/体重kgの間、1投与あたり0.1mg/体重kgから50mg/体重kgの間、1投与あたり0.1mg/体重kgから20mg/体重kgの間、例えば、1投与あたり0.1mg/体重kgから10mg/体重kgの間が含まれる。他の実施形態において、本抗体を、1投与あたり0.3mg/kg~1mg/kg、または5mg/kg~12.5mg/kgの用量で投与する。

20

30

**【0132】**

別の態様において、本発明は、関節炎の対象を治療する方法であって、以下のものから選択される投与計画に従って、本明細書に記載の抗VLA-1抗体などの抗VLA-1抗体を対象に投与することを含む方法の特徴とする：0.1mg/kg~1mg/kg、0.2mg/kg~1mg/kg、0.3mg/kg~1mg/kg、0.4mg/kg~1mg/kg、0.2mg/kg~4mg/kg、および0.3mg/kg~5mg/kg。

**【0133】**

別の態様において、本発明は、関節炎の対象を治療する方法であって、以下のものから選択される投与計画に従って、抗VLA-1抗体、例えば、本明細書に記載の抗VLA-1抗体を対象に投与することを含む方法の特徴とする：5mg/kg~10mg/kg、6mg/kg~9mg/kg、7mg/kg~8mg/kg、5mg/kg~9mg/kg、5mg/kg~8mg/kg、5mg/kg~7mg/kg、6mg/kg~10mg/kg、7mg/kg~10mg/kg、および8mg/kg~10mg/kg。

40

**【0134】**

別の態様において、本発明は、関節炎の対象を治療する方法であって、以下のものから選択される投与計画に従って、抗VLA-1抗体、例えば、本明細書に記載の抗VLA-1抗体を対象に投与することを含む方法の特徴とする：0.03mg/kg~0.1mg/kg未満、0.03mg/kg~0.9mg/kg、0.03mg/kg~0.08m

50

g / k g、0.03 mg / k g ~ 0.05 mg / k g、0.04 mg / k g ~ 0.08 mg / k g、0.04 mg / k g ~ 0.07 mg / k g、または0.05 mg / k g ~ 0.1 mg / k g 未満。

【0135】

別の態様において、本発明は、関節炎の対象を治療する方法であって、以下のものから選択される投与計画に従って、抗VLA-1抗体、例えば、本明細書に記載の抗VLA-1抗体を対象に投与することを含む方法の特徴とする：1.0 mg / k gを超え5.0 mg / k g 未満、1.0 mg / k gを超え2.0 mg / k gまで、1.0 mg / k gを超え3.0 mg / k gまで、1.0 mg / k gを超え4.0 mg / k gまで、2.0 mg / k g ~ 5 mg / k g 未満、3.0 mg / k g ~ 5 mg / k g 未満、4.0 mg / k g ~ 5 mg / k g 未満、2 mg / k g ~ 3 mg / k g、3 mg / k g ~ 4 mg / k g、1.5 mg / k g ~ 2.5 mg / k g、2.5 mg / k g ~ 3.5 mg / k g、または3.5 mg / k g / 日 ~ 4.5 mg / k g。

10

【0136】

別の態様において、本発明は、関節炎の対象を治療する方法であって、以下のものから選択される投与計画に従って、抗VLA-1抗体、例えば、本明細書に記載の抗VLA-1抗体を対象に投与することを含む方法の特徴とする：1投与あたり0.03 mg / k g、1投与あたり0.1 mg / k g、1投与あたり0.2 mg / k g、1投与あたり0.3 mg / k g、1投与あたり0.5 mg / k g、1投与あたり0.6 mg / k g、1投与あたり0.8 mg / k g、1投与あたり1 mg / k g、1投与あたり3 mg / k g、1投与あたり5 mg / k g、1投与あたり7 mg / k g、1投与あたり8 mg / k g、1投与あたり10 mg / k g、および1投与あたり12.5 mg / k g。

20

【0137】

特定の実施形態において、抗VLA-1抗体を有する組成物を、少なくとも1 μ g / m lの血漿レベルの抗体を提供するのに有効な量で投与する。この用量は、例えば、1投与あたりまたは1日あたりであり得る。

【0138】

いくつかの実施形態において、抗VLA-1抗体を、3~10日に一度、例えば、3日に一度、4日に一度、5日に一度、もしくは6日に一度、8~16日に一度、または12~30日に一度投与する。いくつかの実施形態において、抗VLA-1抗体を、40日ごと、45日ごと、50日ごと、55日ごとに、60日ごと、70日ごと、80日ごと、90日ごとに、100日ごとまたは120日ごとに投与する。

30

【0139】

いくつかの実施形態において、患者は、休薬または休止する前に、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、または少なくとも6回の投与を受ける。

【0140】

投与は単回投与であり得るか、または投与は、治療計画の一部などの間隔があってもよい。例えば、抗VLA-1抗体は、1日に1回、2回もしくは3回、週に1回、2回もしくは3回、2週間に1回、3週間に1回もしくは4週間に1回、または1ヶ月に1回、2回もしくは3回投与することができる。一実施形態において、本抗体を、1~14日ごとに投与する。

40

【0141】

いくつかの実施形態において、抗VLA-1抗体を、週に1回もしくは2回、または1ヶ月に1回もしくは2回皮下投与、筋肉内投与または静脈内投与する。一実施形態において、抗VLA-1抗体を、週に2回皮下投与する。

【0142】

いくつかの実施形態において、最初に負荷量を提供し、その後、一連の維持量が続く。負荷量についての抗体濃度および投与経路は、維持量の抗体濃度および投与経路と同じか、または異なり得る。例えば、負荷量を静脈内投与することができ、維持量を皮下に提供

50

することができる。

【0143】

本明細書で使用する投与単位形態または「固定用量」は、治療される対象のための単位投与量として適する物理的に別々の単位を表す。各単位は、必要な医薬担体、および任意に、他の薬剤と関連して所望の治療効果を生み出すように計算された所定量の活性化化合物を含む。

【0144】

単回投与量または複数回投与量を、関節炎患者に与えてもよい。一実施形態において、抗VLA-1抗体を、持続注入により投与してもよい。治療は、関節炎の症状を管理するか、または疾患の進行を防ぐために数日間、数週間、数ヶ月間または数年間続けることができる。

10

【0145】

医薬組成物は、治療有効量の抗VLA-1抗体を含んでもよい。かかる有効量は、投与抗体の効果、または第2の薬剤が使用される場合は、本抗体と第2の薬剤の組合せ効果に基づいて決定することができる。抗体の治療有効量は、疾患状態、年齢、性別、および個々の体重、ならびに個体において所望の応答を誘発する化合物の能力、例えば、影響を受けた関節の痛みまたは腫脹の減少などの少なくとも1つの障害パラメータの改善などの要因に従って変化してもよい。治療有効量は、組成物の任意の毒性作用または有害作用を治療的に有益な効果が上回る量でもある。

【0146】

20

キット

抗VLA-1抗体は、キットで提供することができる。例えば、このキットは、(a)抗VLA-1抗体を含む組成物を含む容器、および任意に(b)情報資料を含み得る。この情報資料は、本明細書に記載の方法および/または治療効果のための抗体の使用に関する記述的、教育的、マーケティング用または他の資料であり得る。場合によって、このキットは、関節炎を治療するためのDMARDまたはTNF-阻害剤などの第2の薬剤を含むことができる。例えば、このキットは、抗VLA-1抗体を含む組成物を含む第1の容器および第2の薬剤を含む第2の容器を含む。

【0147】

本抗体に加えて、キット中の組成物は、溶媒、緩衝剤、安定化剤、または防腐剤などの他の成分を含むことができる。抗VLA-1抗体は、液体形態、乾燥形態または凍結乾燥形態などの任意の形態で提供され得、製剤は、一般的に、実質的に純粋および/または無菌である。これらの薬剤が液体溶液中に提供される場合には、この液体溶液は、一般的に、水溶液である。これらの薬剤が乾燥形態として提供される場合には、一般に、適切な溶媒を添加することによって再構成される。溶媒、例えば、滅菌水または緩衝液を、場合によって、キットの中に提供することができる。

30

【0148】

このキットは、組成物または薬剤を含む組成物のための1つまたは複数の容器を含み得る。例えば、このキットは、組成物(複数可)および情報資料のために別々の容器、仕切りまたは区画を含み得る。一例において、抗体組成物は、ボトル、バイアル、または注射器に含まれ、情報資料は、プラスチックスリーブまたはパケットに含まれ得る。いくつかの実施形態において、このキットの別々の要素は、単一の非分割容器内に含まれる。例えば、組成物は、ラベルの形態で情報資料を付着した瓶、バイアルまたは注射器に含まれる。いくつかの実施形態において、キットには、例えば、個々の容器の複数のパックが含まれ、それぞれは、抗VLA-1抗体の1つまたは複数の単位剤形、例えば、本明細書に記載の1つまたは複数の投薬形態を含む。これらの容器は、場合によって、組合せ単位用量、例えば、所望の比率などで、抗VLA-1抗体と第2の薬剤の両方を含む単位剤形を含む。例えば、このキットは、複数の注射器、アンプル、ホイルパケット、プリスターパック、または医療機器を含み得、それぞれは、単一の組合せ単位用量を含む。これらのキットの容器は、気密であり、水分もしくは蒸発の変化に対して防水、例えば不透過性であり

40

50

、かつ/または遮光性であり得る。

【0149】

キットに含まれている情報資料には、抗体の産生、抗体の分子量、濃度、有効期限、およびバッチについての情報または製造地の情報などが含まれ得る。この情報資料は、関節炎を有する対象を治療するために、本明細書に記載の用量、剤形、もしくは投与形態などの適切な用量、剤形、もしくは投与形態などで抗VLA-1抗体を投与する方法にも関し得る。この情報は、関節炎治療として、誰が抗VLA-1抗体を受け取るべきか、または受け取るべきではないかについての情報を含むことができる。例えば、情報資料は、患者が、抗VLA-1抗体治療による治療を開始する前に、一定の期間、例えば、3週間、4週間、5週間、一ヶ月間、またはそれ以上の間、DMARDまたは抗TNF-治療を受けないということを指定してもよい。

10

【0150】

このキットの情報資料は、その形態に限定されるものではない。この情報資料は、ラベルまたは印刷されたシート上などに印刷された文章、図、もしくは写真を含む様々な形式で提供することができる。他の適切な形式には、コンピュータが読める資料、ビデオ録画、またはオーディオ録音が含まれる。この情報材料は、キットのユーザーが、抗VLA-1抗体および/または本明細書に記載の方法におけるその使用に関する実質的な情報を得ることができる実際の住所、電子メールアドレス、ウェブサイト、または電話番号などの連絡先情報を含み得る。

【0151】

このキットは、場合によって、組成物の投与に適する装置、例えば、注射器または他の適切な送達装置を含む。この装置には、1つまたは複数の治療剤が最初から組み込まれているか、または空のままであるが、充填に適し得る。

20

【0152】

他の実施形態は、特許請求の範囲の中にある。

【図1A】

```
Gln Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn His Met
Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Trp Thr
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
```

配列番号1

【図1B】

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly His Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val Lys
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
Arg Gly Phe Gly Asp Gly Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
Leu Val Thr Val Ser Ser
```

配列番号2

## 【図 2 A】

Gln Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn His Met  
 Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp Ile Tyr  
 Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Trp Thr  
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro  
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu  
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala  
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
 Asn Arg Gly Glu Cys

配列番号 3

## 【図 2 B】

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr  
 Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly His Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val Lys  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
 Arg Gly Phe Gly Asp Gly Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

配列番号 4

## 【配列表】

2014505703000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成25年8月14日(2013.8.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の治療において用いるための抗 V L A - 1 抗体を含む組成物であって、前記患者には前もって第 1 の治療剤が投与され、前記第 1 の治療剤に対する前記患者の応答が不十分であり、前記患者への投与のために有効量の前記抗 V L A - 1 抗体を含むことを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

( i ) 前記患者が、関節炎の症状を改善することができなかつたか、( i i ) 前記患者が、関節炎の症状の改善を停止したか、または( i i i ) 前記患者が、関節炎の症状の悪化を経験したために、前記第 1 の治療剤に対する前記患者の前記応答が不十分であると決定された、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

関節炎の症状の改善が、腫脹関節数または圧痛関節数の減少を含むかまたは、関節炎の症状の悪化が、腫脹関節数または圧痛関節数の増加を含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記患者が、炎症性疾患を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記患者が関節炎である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記第 1 の治療剤が D M A R D であり、前記 D M A R D が、場合によって、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、および金塩からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記患者が、前記組成物による治療の前に、少なくとも 6 ヶ月間関節リウマチを有すると診断された、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記患者が前記組成物を投与される前に、前記第 1 の治療剤の投与が停止されており、場合によって、前記患者が前記組成物を投与される少なくとも 4 週間前に、前記第 1 の治療剤の投与が停止された、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記患者が、前記組成物を投与される間に、前記第 1 の治療剤の投与が継続される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記第 1 の治療剤が D M A R D であり、前記 D M A R D が、25 mg / 週以下の用量で投与されるメトトレキサート、20 mg / 日以下の用量で投与されるレフルノミド、3000 mg / 日以下の用量で投与されるスルファサラジン、または 400 mg / 日以下の用量で投与されるヒドロキシクロロキンである、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

( i ) 前記第 1 の治療剤が D M A R D であり、前記患者は、前記組成物を投与されている間は、2 種類以上の D M A R D 治療は投与されないかまたは、( i i ) 前記第 1 の治療剤がヒドロキシクロロキンであり、前記患者は、前記組成物を投与されている間に、さらに第 2 の D M A R D を投与される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記第 1 の治療剤が T N F - 阻害剤である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

( i ) 前記抗 V L A - 1 抗体が、配列番号 1 の配列を含む軽鎖および配列番号 2 の配列

を含む重鎖を含むかまたは、( i i ) 前記抗 V L A - 1 抗体が、配列番号 3 の配列を含む軽鎖および配列番号 4 の配列を含む重鎖を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記抗 V L A - 1 抗体が、配列番号 1 の配列を含む軽鎖および配列番号 2 の配列を含む重鎖を含む抗体と同じエピトープに結合する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

第 1 の治療剤に対する患者の応答を、抗 V L A - 1 抗体を用いる治療を受ける候補として患者を選択または分類する指標とするための方法であって、前記患者には前もって前記第 1 の治療剤が投与され、

該方法は、前記患者由来の試料を分析して前記第 1 の治療剤に対する患者の応答を評価することを含み、

前記応答が所定の基準を満たさないことは、前記患者を、抗 V L A - 1 抗体を用いる治療の候補として選択または分類するための指標となり、前記応答が所定の基準を満たすことは、前記患者を、抗 V L A - 1 抗体を用いる治療を受ける候補ではないとして選択または分類するための指標となる、

方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 5】

本発明の 1 つまたは複数の実施形態の詳細を、添付の図面および以下の発明を実施するための形態に記載する。本発明の他の特徴、目的、および利点は、説明および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

したがって本発明は以下の項目を提供する：

( 項目 1 )

抗 V L A - 1 抗体を用いて患者を治療する方法であって、上記患者には前もって第 1 の治療剤が投与され、上記第 1 の治療剤に対する上記患者の応答が不十分であった場合に、上記患者に有効量の抗 V L A - 1 抗体を投与し、それによって上記患者を治療することを含む方法。

( 項目 2 )

( i ) 上記患者が、関節炎の症状を改善することができなかつたか、( i i ) 上記患者が、関節炎の症状の改善を停止したか、または( i i i ) 上記患者が、関節炎の症状の悪化を経験したために、上記応答が不十分であると決定された、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

改善が、腫脹関節数または圧痛関節数の減少を含む、項目 2 に記載の方法。

( 項目 4 )

関節炎の症状の悪化が、腫脹関節数または圧痛関節数の増加を含む、項目 2 に記載の方法。

( 項目 5 )

上記患者が関節炎である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 6 )

上記第 1 の治療剤が D M A R D である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 7 )

上記 D M A R D が、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、または金塩である、項目 5 に記載の方法。

( 項目 8 )

上記患者が、少なくとも6ヶ月間関節リウマチを有すると診断された、項目1に記載の方法。

(項目9)

上記患者が上記抗VLA-1抗体を投与される前に、上記第1の治療剤の投与が停止された、項目1に記載の方法。

(項目10)

上記患者が上記抗VLA-1抗体を投与される少なくとも4週間前に、上記第1の治療剤の投与が停止された、項目1に記載の方法。

(項目11)

上記患者が、上記抗VLA-1抗体を投与される間に、上記第1の治療剤の投与が継続される、項目1に記載の方法。

(項目12)

上記第1の治療剤がDMARDであり、上記DMARDが、25mg/週以下の用量で投与されるメトトレキサート、20mg/日以下の用量で投与されるレフルノミド、3000mg/日以下の用量で投与されるスルファサラジン、または400mg/日以下の用量で投与されるヒドロキシクロロキンである、項目11に記載の方法。

(項目13)

上記第1の治療剤がDMARDであり、上記患者は、上記抗VLA-1抗体を投与されている間は、2種類以上のDMARD治療は投与されない、項目11に記載の方法。

(項目14)

上記第1の治療剤がヒドロキシクロロキンであり、上記患者は、上記抗VLA-1抗体を投与されている間に、さらに第2のDMARDを投与される、項目11に記載の方法。

(項目15)

上記第1の治療剤がTNF-阻害剤である、項目1に記載の方法。

(項目16)

上記抗VLA-1抗体が、配列番号1の配列を含む軽鎖および配列番号2の配列を含む重鎖を含む、項目1に記載の方法。

(項目17)

上記抗VLA-1抗体が、配列番号3の配列を含む軽鎖および配列番号4の配列を含む重鎖を含む、項目1に記載の方法。

(項目18)

上記抗VLA-1抗体が、配列番号1の配列を含む軽鎖および配列番号2の配列を含む重鎖を含む抗体と同じエピトープに結合する、項目1に記載の方法。

(項目19)

抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける候補として患者を選択する方法であって、上記患者には前もって第1の治療剤が投与され、

a) 上記第1の治療剤に対する患者の応答を評価するために患者試料に対して試験を行うことと、

b) 上記第1の治療剤に対する上記患者の応答が、所定の基準を満たさない場合には、上記患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療の候補として選択され、上記反応が所定の基準を満たす場合には、上記患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける候補ではないと決定することと、

を含む方法。

(項目20)

抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける候補として患者を選択または分類する方法であって、上記患者には前もって第1の治療剤が投与され、

a) 上記第1の治療剤に対する患者の応答を評価することと(その際、上記評価は、上記患者由来の試料を分析することを含む)、

b) 上記応答が所定の基準を満たさない場合には、上記患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療の候補として選択または分類され、上記応答が所定の基準を満たす場合には、上記

患者は、抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける候補ではないとして選択または分類されることと、  
それによって、抗VLA-1抗体を用いる治療を受ける候補として上記患者を選択または分類することと、  
を含む方法。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2012/023590

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 39/395 (2012.01) USPC - 424/9.2 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 39/395; A61P 19/02, 25/00, 37/00 (2012.01) USPC - 424/9.2, 130.1, 133.1, 139.1, 141.1; 435/7.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patent, Google, Google Scholar		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/0238762 A1 (TOTORITIS et al) 24 September 2009 (24.09.2009) entire document	1-20
Y	US 2010/0272716 A1 (KARPUSAS et al) 28 October 2010 (28.10.2010) entire document	1-20
A	US 2008/0118496 A1 (MEDICH et al) 22 May 2008 (22.05.2008) entire document	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 July 2012		Date of mailing of the international search report 23 JUL 2012
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. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/023590

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:

a. (means)

- on paper  
 in electronic form

b. (time)

- in the international application as filed  
 together with the international application in electronic form  
 subsequently to this Authority for the purposes of search

2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/635 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/4706 (2006.01)	A 6 1 K 31/635	
	A 6 1 K 31/4706	
	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
	A 6 1 P 29/00 Z N A	

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

(74) 代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72) 発明者 トトリティス, マーク

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 9 1, ランチョ サンタ フェ, カーレ ラ セラ  
1 8 3 1 8

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA962 ZB112 ZB152 ZC752

4C085 AA13 AA14 CC23 DD63 EE03

4C086 AA01 AA02 BC28 BC67 CB09 DA20 MA02 MA04 NA05 NA14

ZA96 ZB11 ZB15 ZC75