

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6049843号  
(P6049843)

(45) 発行日 平成28年12月21日(2016.12.21)

(24) 登録日 平成28年12月2日(2016.12.2)

|                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| (51) Int.Cl.             | F I                 |
| A 6 1 K 39/395 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 ZMDN |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01)  | A 6 1 K 45/00       |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) | A 6 1 K 31/519      |
| A 6 1 K 31/635 (2006.01) | A 6 1 K 31/635      |
| A 6 1 K 31/573 (2006.01) | A 6 1 K 31/573      |

請求項の数 12 外国語出願 (全 85 頁) 最終頁に続く

|              |                                     |           |                                                         |
|--------------|-------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------|
| (21) 出願番号    | 特願2015-232562 (P2015-232562)        | (73) 特許権者 | 504389991                                               |
| (22) 出願日     | 平成27年11月30日(2015.11.30)             |           | ノバルティス アーゲー                                             |
| (62) 分割の表示   | 特願2013-537154 (P2013-537154)<br>の分割 |           | スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ<br>35                               |
| 原出願日         | 平成23年11月4日(2011.11.4)               | (74) 代理人  | 100092783                                               |
| (65) 公開番号    | 特開2016-65094 (P2016-65094A)         |           | 弁理士 小林 浩                                                |
| (43) 公開日     | 平成28年4月28日(2016.4.28)               | (74) 代理人  | 100120134                                               |
| 審査請求日        | 平成27年12月9日(2015.12.9)               |           | 弁理士 大森 規雄                                               |
| (31) 優先権主張番号 | 61/410,533                          | (74) 代理人  | 100104282                                               |
| (32) 優先日     | 平成22年11月5日(2010.11.5)               |           | 弁理士 鈴木 康仁                                               |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                             | (72) 発明者  | ムボフ, シェファード                                             |
| 早期審査対象出願     |                                     |           | スイス国 バーゼル ツェーハー 400<br>2, ポストファッチ, ノバルティス ファ<br>ーマ アーゲー |
|              |                                     |           | 最終頁に続く                                                  |

(54) 【発明の名称】 I L-17アンタゴニストを用いて関節リウマチを治療する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

I L-17抗体を含む、強直性脊椎炎（A S）を治療するための医薬組成物であって、前記 I L-17抗体は、

a) 150mg～300mgの用量の前記 I L-17抗体をそれを必要とする患者に5回皮下投与し、当該5回の用量のそれぞれは週1回送達され、

b) その後、前記患者に、150mg～300mgの用量で前記ステップa)の第5回目の皮下投与の送達から1ヵ月目に始めて毎月皮下投与するものであり、

ここで、前記 I L-17抗体は、セクキヌマブである、前記医薬組成物。

【請求項2】

I L-17抗体を含む、強直性脊椎炎（A S）を治療するための医薬組成物であって、前記 I L-17抗体は、

a) 150mg～300mgの用量の前記 I L-17抗体をそれを必要とする患者に5回皮下投与し、当該5回の用量のそれぞれは週1回送達され、

b) その後、前記患者に、150mg～300mgの用量で前記ステップa)の第5回目の皮下投与の送達から1ヵ月目に始めて毎月皮下投与するものであり、

前記 I L-17抗体は、

i) 配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリンV<sub>H</sub>ドメイン、及び配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリンV<sub>L</sub>ドメイン、

i i) 配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グ

10

20

ロブリンV<sub>H</sub>ドメイン、並びに配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV<sub>L</sub>ドメイン、又は

i i i) 配列番号11、配列番号12及び配列番号13として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV<sub>H</sub>ドメイン、並びに配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV<sub>L</sub>ドメイン

を含む、前記医薬組成物。

【請求項3】

IL-17抗体が、0、1、2、3、4及び8週目に150mg～300mgの用量として皮下投与され、その後1ヶ月ごとに投与される、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

10

【請求項4】

ステップa)の全ての用量及びステップb)の全ての用量が150mgである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

ステップa)の全ての用量及びステップb)の全ての用量が300mgである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項6】

患者が、中等度から重度の活動性ASを有する、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項7】

患者が、以前に少なくとも1つのNSAIDに対して不十分な反応を示した、請求項6に記載の医薬組成物。

20

【請求項8】

患者が、TNF不成功例又はDMARD不成功例である請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項9】

さらに、NSAID、メトトレキサート、スルファサラジン又はプレドニゾロンを含む、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項10】

セクキヌマブを含む、ASを治療するための医薬組成物であって、150mgのセクキヌマブを、0、1、2、3および4週目にそれを必要とする患者に皮下投与し、続いて4週ごとに150mg投与する、前記医薬組成物。

30

【請求項11】

前記患者が活動性ASを有する、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記患者が中等度から重度の活動性ASを有する、請求項11に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、その開示が参照によりその全体として本明細書に組み込まれる、2010年11月5日に提出した米国仮特許出願第61/410,533号の優先権を主張するものとする。

40

【0002】

本開示は、治療上有効量のIL-17結合性分子、例えば、AIN457抗体（「セクキヌマブ」としても公知である）などのIL-17抗体を用いる、関節リウマチを治療するための新規レジメンに関する。

【背景技術】

【0003】

関節リウマチ（RA）は、病因が不明の慢性炎症性全身性自己免疫疾患である。それは、軟骨損傷及び関節破壊をもたらす対称性滑膜炎によって特徴づけられ、多くの関節外症状を合併し得る。リウマチ因子（RF）及び抗シトルリン化タンパク質抗体（ACPA）などの自己抗体の存在を考慮すると、RAは、自己免疫疾患とみなされる。RAは、一般

50

的に進行性疾患であり、機能状態の低下、重大な病的状態及び早期死亡が長期罹患RAに認められる。疾患はあらゆる年齢で発生する可能性があり、最大の発生率は40代から60代の間にある。長期RA治療の目標は、疾患の寛解である。

#### 【0004】

使用及び慣例 (use and convention) により分類された薬剤の異種集合である、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) は、RA患者に対する第一選択の治療薬である。DMARDは、関節の腫脹及び疼痛を低減し、急性期マーカーを減少させ、関節の損傷の進行を制限し、関節の機能を改善するために用いられる。DMARD、ほとんどの場合、メトトレキセート (MTX) は、疾患の診断後 (すなわち、早期RA) に、通常、長期罹患RAで認められるびらん性疾患及び変形の発現の前に処方される。MTX療法は、疼痛及び滑膜炎が持続する場合 (特に機能が障害される場合) に開始し、疾患のコントロールを達成するために追加のDMARD (ステロイドを含む又は含まない) を追加することができる。残念ながら、患者の約2/3がDMARDsに反応するにすぎず、DMARDは、長期罹患RA疾患を部分的にコントロールするにすぎない。放射線学的進行は、寛解又は寛解に近い臨床的改善を達成しているDMARD治療RA患者の5~20%においてさえ持続する。DMARDsは、それらの長期の使用を制限する多くの副作用 (例えば、肝障害、骨髄抑制及び重度肺感染) も有する。

#### 【0005】

長期DMARD治療に伴う不十分な反応及び危険のため、生物製剤が第二選択のRA治療薬として導入された。一般的に、抗TNF薬 (Cimzia (登録商標)、Enbrel (登録商標)、Humira (登録商標)、Remicade (登録商標)、Simpsoni (登録商標)) は、DMARD不成功例及びDMARDに不十分な反応者である患者に用いられる最初の生物製剤であり、TNF阻害薬は、長期罹患RAを積極的に治療するためにMTX (又は他のDMARD) としばしば併用される。残念ながら、長期罹患RA患者の30~40%がTNF- $\alpha$  アンタゴニストに反応せず、最初は反応する患者の大多数が完全な寛解を達成しないか、又は時間とともに反応を失う。長期間生物学的治療の短及び長期の忍容性及び安全性、最も注目値することに、TNFアルファ拮抗作用に起因する重大な感染 (例えば、結核感染) の再活性化、肝毒性、心血管疾患の亢進、脱髄状態の誘導 (又は悪化) 及び悪性腫瘍の発生率の増加に関する懸念も示された (M. Khraishi (2009) J. Rheumatol Suppl, 82巻、25-32頁、Salliotら (2009) Ann. Rheum. Dis., 68巻、25-32頁)。しかし、TNF阻害薬は、無効になるか又は有害事象が生じない限り、通常継続され、その時点で、臨床医が異なるTNF阻害薬又は異なる作用機序を有する生物製剤 (例えば、Kineret (登録商標) [IL-1Rアンタゴニスト]、MabThera (登録商標) [CD20アンタゴニスト]、Orencia (登録商標) [CTLA4融合タンパク質] 又はActemra (登録商標) [IL-6受容体アンタゴニスト]) に切り替えることがある (Scottら (2010) The Lancet、376巻、1095-1108頁)。

#### 【0006】

現行のRA療法に関する前述の問題を考慮すると、RA患者に対する新たな治療を開発する必要性がある。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

RA用に臨床開発中の新たな生物製剤である、セクキヌマブは、インターロイキン17A活性を阻害する高親和性完全ヒトモノクローナル抗ヒト抗体である。RA概念実証 (PoC) 試験において、MTXの安定用量の投与を受けていた活動性RAを有する患者にセクキヌマブを1mg/kg、3mg/kg及び10mg/kgで単回及びその後2回 (21日隔てた) 漸増静脈内投与した (Hueberら (2010) Sci. Transl. Med., 2巻 (52号)、52-72頁)。セクキヌマブによる治療は、プラセボと比較して多くの患者におけるRAの臨床症状の速やかな改善をもたらした。これらのデータは、IL-17Aの中和が活動性RAを有するRA患者において有効である可能性があるという証拠を提供している。しかし、

10

20

30

40

50

生物学的治療に反応する患者は変化するものであり、それに対して抵抗性を示す患者に薬物を供給することを避けることが望ましいので、本発明者らは、I L-17の拮抗作用に好ましい反応を示す可能性が最も高い患者を最初に同定するR Aを治療する方法を探索した。本発明者らは、本発明者らが「高リスクR A患者」と名づけた、I L-17の拮抗作用に反応する可能性の改善を示す患者を有するR Aサブグループを同定した。

**【0008】**

したがって、本開示の1つの目的は、治療上有効量のI L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はI L-17受容体結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片）を用いて「高リスクR A患者」を同定し、治療する方法を提供すること

10

**【0009】**

本開示の他の目的は、患者が高リスクR A患者であるかどうかを判断することにより、R A患者がI L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はI L-17受容体結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片）による治療に反応する可能性を判断する方法を提供することである。

**【0010】**

本開示の他の目的は、治療上有効量のI L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はI L-17受容体結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片）を用いて、例えば、導入レジメン及び維持レジメン中に治療レジメンの一部としてそのようなI L-17アンタゴニストを送達することにより、炎症性関節炎、例えば、A S、R A及びP s Aを治療する方法を提供することである。

20

**【課題を解決するための手段】****【0011】**

したがって、本明細書で開示するのは、治療上有効量のI L-17アンタゴニストを高リスクR A患者に投与するステップを含む、関節リウマチ（R A）を治療する方法である。

**【0012】**

また本明細書で開示するのは、a) 患者が高リスクR A患者であることに基づいて治療を目的として患者を選択するステップと、b) 治療上有効量のI L-17アンタゴニストを患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ（R A）を治療する方法である。

30

**【0013】**

本明細書で開示するのは、a) 患者からの試料をi. リウマチ因子（R F）、抗シトルリン化タンパク質抗体（A C P A）、又はR F及びA C P A、並びにi i. C反応性タンパク質（C R P）、赤血球沈降速度（E S R）又はC R P及びE S Rの両方についてアッセイするステップと、b) その後、患者がR F+、A C P A+、又はR F+及びA C P A+であり、且つ患者が高レベルのC R P、高E S R、又は高レベルのC R P及び高E S Rを有する場合に、I L-17アンタゴニストを患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ（R A）を治療する方法である。

40

**【0014】**

本明細書で開示するのは、a) R F+、A C P A+、又はR F+及びA C P A+の両方であり、且つb) 高レベルのC R P、高E S R、又は高レベルのC R P及び高E S Rの両方を有することに基づいて治療を目的として患者を選択するという条件で、治療上有効量のI L-17アンタゴニストを患者に投与するステップを含む、関節リウマチ（R A）を治療する方法である。いくつかの実施形態において、投与するステップは、a) I L-17アンタゴニストを導入レジメン中に患者に投与するステップと、b) その後、I L-17アンタゴニストを維持レジメン中に患者に投与するステップとを含む。

**【0015】**

50

本明細書で開示するのは、a) IL-17アンタゴニストを約10mg/kgの用量で3回、高リスクRA患者に投与する(3回の用量をそれぞれ隔週に送達する)ステップと、b)その後、IL-17アンタゴニストを約75mg~約150mgで、第3の静脈内用量の送達から1ヵ月目に始めて毎月患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ(RA)を治療する方法である。

#### 【0016】

本明細書で開示するのは、a) i. 患者がRF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つ ii. 患者が高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有するという基準に基づいてRAを有する患者を選択するステップと、b) IL-17アンタゴニストを約10mg/kgの用量で3回患者に投与する(第1の用量をゼロ週目に送達し、第2の用量を2週目に送達し、第3の用量を4週目に送達する)ステップと、c)その後、8週目に始めて、月2回、月1回、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとに、IL-17アンタゴニストを約75mg~約150mgで患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ(RA)を治療するための治療レジメンである。

10

#### 【0017】

本明細書で開示するのは、a) リウマチ因子(RF)、抗シトルリン化タンパク質抗体(ACPA)、又はRF及びACPA、並びにb) C反応性タンパク質(CRP)、赤血球沈降速度(ESR)、又はCRP及びESRの両方について患者からの試料をアッセイするステップを含み、患者がRF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+であり、患者が高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRを有する場合に、患者がIL-17アンタゴニストによるRAの治療に反応する可能性がある、RA患者がIL-17アンタゴニストによる治療に反応する可能性を判断する方法である。

20

#### 【0018】

本明細書で開示するのは、IL-17アンタゴニストを高リスクRA患者に投与することを特徴とする、関節リウマチ(RA)を治療するのに用いるIL-17アンタゴニストである。本明細書で開示するのは、患者が高リスクRA患者であることに基いて治療を目的として選択される患者にIL-17アンタゴニストを投与することを特徴とする、関節リウマチ(RA)を治療するのに用いるIL-17アンタゴニストである。

#### 【0019】

本明細書で開示するのは、高リスクRA患者を治療するのに用いるIL-17アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、高リスクRA患者は、a) リウマチ因子(RF+)、抗シトルリン化タンパク質抗体(ACPA+)について血清反応陽性、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb) 高レベルのC反応性タンパク質(CRP)、高赤血球沈降速度(ESR)又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有する。いくつかの実施形態において、hsCRPにより測定するとき、高レベルのCRPは、10mg/L以上である。いくつかの実施形態において、高ESRは、28mm/時以上である。

30

#### 【0020】

本明細書で開示するのは、a) RF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb) 高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有することに基いて治療を目的として患者を選択するという条件で、IL-17アンタゴニストを患者に投与することを特徴とする、関節リウマチ(RA)を治療するのに用いるIL-17アンタゴニストである。

40

#### 【0021】

本明細書で開示するのは、IL-17アンタゴニストをa) 約10mg/kgの用量で3回、高リスクRA患者に投与し(3回の用量をそれぞれ隔週に送達する)、b) その後、第3の静脈内用量の送達から1ヵ月目に始めて、毎月約75mg~約150mgの用量で患者に投与することを特徴とする、関節リウマチ(RA)を治療するのに用いるIL-17アンタゴニストである。

#### 【0022】

本明細書で開示するのは、a) 患者からの試料を i. リウマチ因子(RF)、抗シトル

50

リン化タンパク質抗体（ACPA）、又はRF及びACPA、並びにi i. C反応性タンパク質（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）又はCRP及びESRの両方についてアッセイし、b）患者がRF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+であり、且つ患者が高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRを有する場合に、IL-17アンタゴニストを患者に投与することを特徴とする、関節リウマチ（RA）を治療するのに用いるIL-17アンタゴニストである。

【0023】

本明細書で開示するのは、IL-17アンタゴニストを高リスクRA患者に投与することを特徴とする、RAを治療するための薬剤の製造のためのIL-17アンタゴニストの使用である。

10

【0024】

本明細書で開示するのは、IL-17アンタゴニストを導入レジメン中とそれに続く維持レジメン中に高リスクRA患者に投与することを特徴とする、RAを治療するための薬剤の製造のためのIL-17アンタゴニストの使用である。

【0025】

本明細書で開示するのは、高リスクRA患者に投与する、IL-17アンタゴニストを有効成分として含む、RAを治療するための医薬組成物である。

【0026】

本明細書で開示するのは、導入レジメン中とそれに続く維持レジメン中に高リスクRA患者に投与する、IL-17アンタゴニストを有効成分として含む、RAを治療するための医薬組成物である。

20

【0027】

本明細書で開示するのは、a）高リスクRA患者を選択するステップと、b）0、2及び4週目に、IL-17アンタゴニストを約10mg/kgで患者に投与するステップと、c）その後、8週目に始めて月1回、IL-17アンタゴニストを約75mg～約150mgで患者に投与するステップとを含む、RAを治療するための治療レジメンである。

【0028】

本明細書で開示するのは、a）導入レジメン中にIL-17結合性分子をそれを必要とする患者に投与して、約360µg/mlのIL-17結合性分子の平均最高血漿濃度（ $C_{max}$ ）をもたらすステップと、b）その後、維持レジメン中に患者にIL-17結合性分子を投与して、i）約8µg/ml～約30µg/mlのIL-17結合性分子の平均定常状態トラフレベル及び／又はii）約331mg\*日/L～約1323mg\*日/Lの定常状態における平均AUCタウをもたらすステップとを含む、RA患者又は高リスクRA患者を治療する方法である。

30

【0029】

本明細書で開示するのは、IL-17結合性分子をa）導入レジメン中に患者に投与して、約360µg/mlのIL-17結合性分子の平均最高血漿濃度（ $C_{max}$ ）をもたらす、b）その後、維持レジメン中に患者に投与して、i）約8µg/ml～約30µg/mlのIL-17結合性分子の平均定常状態トラフレベル及び／又はii）約331mg\*日/L～約1323mg\*日/Lの定常状態における平均AUCタウをもたらすことを特徴とする、RA患者又は高リスクRA患者を治療するのに用いるIL-17結合性分子である。

40

【0030】

本明細書で開示するのは、a）導入レジメン中にIL-17結合性分子をそれを必要とする患者に投与して、約401µg/mlのIL-17結合性分子の平均最高血漿濃度（ $C_{max}$ ）をもたらすステップと、b）その後、維持レジメン中に患者にIL-17結合性分子を投与して、i）約9.4µg/ml～約31µg/mlのIL-17結合性分子の平均定常状態トラフレベル及び／又はii）約314mg\*日/L～約1256mg\*日/Lの定常状態における平均AUCタウをもたらすステップとを含む、高リスクRA患者を治療する方法である。

50

## 【0031】

本明細書で開示するのは、IL-17結合性分子をa)導入レジメン中に患者に投与して、約401 $\mu$ g/mlのIL-17結合性分子の平均最高血漿濃度( $C_{max}$ )をもたらし、b)その後、維持レジメン中に患者に投与して、i)約9.4 $\mu$ g/ml～約31 $\mu$ g/mlのIL-17結合性分子の平均定常状態トラフレベル及び/又はii)約314mg\*日/L～約1256mg\*日/Lの定常状態における平均AUCタウをもたらすことを特徴とする、乾癬を治療するのに用いるIL-17結合性分子である。

## 【0032】

いくつかの実施形態において、維持レジメンは、約9.4 $\mu$ g/ml～約17.3 $\mu$ g/mlのIL-17結合性分子の平均定常状態トラフレベルをもたらす。いくつかの実施形態において、維持は、約9.4 $\mu$ g/ml又は約17.3 $\mu$ g/mlのIL-17結合性分子の平均定常状態トラフレベルをもたらす。いくつかの実施形態において、導入レジメンは、隔週のIL-17結合性分子の静脈内投与を含む。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、IL-17結合性分子の月1回の皮下投与を含む。

10

## 【0033】

本明細書で開示するのは、a)患者における関節リウマチ(RA)の治療に用いるIL-17アンタゴニストを含む医薬組成物と、b)患者に前記医薬組成物を投与する方法を記述した使用説明書とを含み、患者はi)RF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つii)高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有すると特徴づけられる、キットである。

20

## 【0034】

本明細書で開示するのは、a)RF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb)高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有することに基づいて治療を目的として患者を選択するという条件で、RAを治療するための薬剤の調製におけるIL-17アンタゴニストである。

## 【0035】

本明細書で開示するのは、a)RF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb)高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有すると特徴づけられる患者におけるRAの治療のための薬剤の製造のためのIL-17アンタゴニストであり、薬剤は、容器を含み、各容器が単位用量当たり少なくとも約75mg～約150mgのIL-17アンタゴニストの送達を可能にするのに十分な量のIL-17アンタゴニストを有するように処方される。

30

## 【0036】

本明細書で開示するのは、a)RF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb)高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有すると特徴づけられる患者におけるRAの治療のための薬剤の製造のためのIL-17アンタゴニストであり、薬剤は、容器を含み、各容器が単位用量当たり少なくとも約10mg/kgの送達を可能にするのに十分な量のIL-17アンタゴニストを有するように処方される。

## 【0037】

本明細書で開示するのは、a)RF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb)高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有すると特徴づけられる患者におけるRAの治療のための薬剤の製造のためのIL-17アンタゴニストであり、薬剤は、単位用量当たり約10mg/kgの静脈内送達を可能にする用量で処方される。

40

## 【0038】

本明細書で開示するのは、a)RF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb)高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有すると特徴づけられる患者におけるRAの治療のための薬剤の製造のためのIL-17アンタゴニストであり、薬剤は、単位用量当たり約75mg～約150mgのIL-

50

17アンタゴニストの皮下送達を可能にする用量で処方される。

【0039】

本明細書で開示するのは、i. 患者がRF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つii. 患者が高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有するかどうかを確定するステップを含む、RAの治療を目的として患者を選択するためのインビトロ試験方法である。開示したインビトロ試験方法のいくつかの実施形態において、患者は、次のレジメン、すなわち、a) IL-17アンタゴニストを約10mg/kgの用量で3回患者に投与するものであり、第1の用量をゼロ週目に送達し、第2の用量を2週目に送達し、第3の用量を4週目に送達することと、a) その後、8週目に始めて、月2回、月1回、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとに、IL-17アンタゴニストを約75mg～約150mgで患者に投与することとに対して改善された治療反応を有する。

10

【0040】

本明細書で開示するのは、a) 患者からの試料をi) リウマチ因子(RF)、抗シトルリン化タンパク質抗体(ACPA)、又はRF及びACPA、並びにii) C反応性タンパク質(CRP)、赤血球沈降速度(ESR)又はCRP及びESRの両方についてアッセイするステップと、b) ステップa)の結果を伝達できる形態の情報に具体化するステップとを含む、RAを有する患者に関する伝達できる形態の情報を作成する方法である。

【0041】

本明細書において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片)を、約10mg/kgの導入用量(例えば、i. v.、導入用量)で3回又は約150mgの導入用量(例えば、s. c. 導入用量)で数回(例えば、1、2、3、4又は5回)、関節リウマチ(RA)、脊椎関節症、強直性脊椎炎(脊椎関節炎)及び乾癬性関節炎からなる群から選択される炎症性関節炎を有する患者に投与するステップを含む、炎症性関節炎を治療する方法も提供する。いくつかの実施形態において、導入用量を隔週に送達し、その後、例えば、最終の導入用量の送達から1ヵ月目に始めて、IL-17アンタゴニスト(例えば、セクキヌマブ)を約75mg～約300mg(例えば、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg)の維持用量(例えば、s. c. 維持用量)で月1回患者に投与する。

20

30

【0042】

本明細書において、RA患者(例えば、高リスクRA患者)又はベースラインCRPレベルの上昇を有する患者を選択するステップと、隔週(例えば、0、2及び4週目)にIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片)を約10mg/kgで患者に投与する(例えば、i. v. 経路により)ステップと、その後、月1回(例えば、8週目に始めて)、IL-17アンタゴニストを約75mg～約300mg(例えば、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg)で患者に投与する(例えば、s. c. 経路により)ステップとを含む、RAを治療する方法も提供する。

40

【0043】

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、高リスクRA患者は、a) リウマチ因子(RF+)、抗シトルリン化タンパク質抗体(ACPA+)について血清反応陽性、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb) 高レベルのC反応性タンパク質(CRP)、高赤血球沈降速度(ESR)又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有する。

【0044】

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストは、IL-17結合性分子又はIL-17受容体結合性分子

50

である。いくつかの実施形態において、IL-17結合性分子又はIL-17受容体結合性分子は、a) セクキヌマブ、b) Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129を含むIL-17のエピトープに結合するIL-17抗体、c) Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含むIL-17のエピトープに結合するIL-17抗体、d) 2つの成熟IL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープに結合するIL-17抗体（前記エピトープは、1つの鎖上のLeu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及び他の鎖上のTyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含む）、e) 2つの成熟IL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープに結合するIL-17抗体（前記エピトープは、1つの鎖上のLeu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及び他の鎖上のTyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含み、IL-17結合性分子が約100~200 pMの $K_D$ を有し、IL-17結合性分子が約4週間のインビボ半減期を有する）、並びにf) i) 配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン ( $V_H$ )、ii) 配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン ( $V_L$ )、iii) 配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン及び配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン $V_L$ ドメイン、iv) 配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン、v) 配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_L$ ドメイン、vi) 配列番号11、配列番号12及び配列番号13として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン、vii) 配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン並びに配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_L$ ドメイン、並びにviii) 配列番号11、配列番号12及び配列番号13として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン並びに配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_L$ ドメインからなる群から選択されるIL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体）である。

#### 【0045】

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンの好ましい実施形態において、IL-17結合性分子は、ヒト抗体である。開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのより好ましい実施形態において、IL-17結合性分子は、セクキヌマブである。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0046】

【図1】CAIN457F2201試験の試験デザインを示す図である。

【図2A】最大の解析対象集団 (FAS) における試験CAIN457F2201における16週目までの治療法別の最終観察の引き延ばし補完法 (LOCF) によるACR20反応を示す図である。

【図2B】高リスクRA患者における16週目までの治療法別のACR20反応 (LOCF) を示す図である。

【図2C】FASにおける反応者 (R) 及び非反応者 (NR) 別の52週目までのACR20反応の時間的推移を示す図である。

【図3A】最大の解析対象集団 (FAS) における試験CAIN457F2201における16週目までの治療法別のACR50反応 (LOCF) を示す図である。

【図3B】FASにおける反応者 (R) 及び非反応者 (NR) 別の52週目までのACR50反応の時間的推移を示す図である。

【図4A】最大の解析対象集団 (FAS) における試験CAIN457F2201にお

10

20

30

40

50

る16週目までの治療法別のACR70反応（LOCF）を示す図である。

【図4B】FASにおける反応者（R）及び非反応者（NR）別の52週目までのACR70反応の時間的推移を示す図である。

【図5A】試験CAIN457F2201 FASにおける16週目までの治療法別のDAS28-CRPのベースラインからの変化（LOCF）を示す図である。

【図5B】FASにおける反応者（R）及び非反応者（NR）別の52週目までのDAS28-CRP反応の時間的推移を示す図である。

【図6A】試験CAIN457F2201 FASにおける16週目までの治療法別のHAQ（C）スコアのベースラインからの変化（LOCF）を示す図である。

【図6B】FASにおける反応者（R）及び非反応者（NR）別の52週目までのHAQ（C）反応の時間的推移を示す図である。

10

【図7】FASにおける反応者（R）及び非反応者（NR）別の52週目におけるACR20/50/70反応を示す図である。

【図8A】高リスクRA患者及び非高リスクRA患者における16週目におけるACR20/50/70%反応を示す図である。

【図8B】高リスクRA患者及び非高リスクRA患者における16週目におけるDAS28-CRP反応を示す図である。

【図9】CAIN457F2201試験における用量群別のACR20反応者率及びCRPベースラインレベルを示す図である。柱は、左から右にそれぞれ全患者、10mg/Lを超える、20mg/Lを超える及び30mg/Lを超えるCRPベースラインを有する患者を表す。

20

【図10】関節リウマチ患者におけるセクキヌマブの薬物動態（PK）のシミュレーションを示す図である。実線は導入戦略を用いない場合（0週目に300mg、s.c.の1回投与）のPKを示し、点線は皮下導入戦略を用いた場合（0、1、2、3及び4週目に、300mg、s.c.）のPKを示し、破線は静脈内導入戦略を用いた場合（0、2、及び4週目に、10mg/kg、i.v.）のPKを示す。3つの選択肢のそれぞれに維持のための4週ごとの300mg、s.c.が後続する。

【図11】ASAS20反応率（%）を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0047】

30

1987年の米国リウマチ学会（ACR）RA分類基準は、長期罹患RAを有する患者と他の確定リウマチ学診断の組合せを有する個人とを区別する。これらの基準は、早期介入から恩恵を受け得る早期RA疾患を有する患者を同定するのに有用でなかった。2010年にACRは、持続性及び／又はびらん性疾患に関連する疾患のより初期段階にあるRAの特徴に焦点を合わせた新たな分類体系（以後「2010年ACR/EULAR」基準）を定めた（Aletahaら(2010) Ann. Rheum. Dis., 69巻、1580-1588頁）。2010年ACR/EULAR分類体系は、6つの基準に焦点を合わせるものであり、最初の2つの基準は、RAについて試験すべき対象を定めるものであるが、残りの4つの基準は、評点をつけるものである（表1）。6以上のスコアは、明確なRAを示す。

【0048】

40

【表 1】

| 表1:関節リウマチ(RA)の2010年米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会分類基準                                                                                | スコア                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 標的集団(誰を試験すべきか?):以下の患者<br>1)明らかな臨床的滑膜炎(腫脹)を有する少なくとも1つの関節を有する*<br>2)他の疾患によってより十分に説明されない滑膜炎を有する†                           |                       |
| RAの分類基準(スコアに基づくアルゴリズム:カテゴリーA〜Dのスコアを合計する;6/10以上のスコアは、明確なRAを有すると患者を分類する必要がある)‡                                            |                       |
| A.関節病変§<br>1個の大関節¶<br>2〜10個の大関節<br>1〜3個の小関節(大関節の病変を伴う又は伴わない)#<br>4〜10個の小関節(大関節の病変を伴う又は伴わない)<br>10個を超える関節(少なくとも1個の小関節)** | 0<br>1<br>2<br>3<br>5 |
| B.血清学(分類のためには少なくとも1つの試験結果が必要である)††<br>RF陰性及びACPA陰性<br>RF低陽性又はACPA低陽性<br>RF高陽性又はACPA高陽性                                  | 0<br>2<br>3           |
| C.急性期反応(分類のためには少なくとも1つの試験結果が必要である)‡‡<br>CRP正常及びESR正常<br>CRP異常又はESR異常                                                    | 0<br>1                |
| D.症状の持続時間§§<br>6週間未満<br>6週間以上                                                                                           | 0<br>1                |

\*この基準は、新たに現れた患者の分類を目的とする。さらに、2010年基準の以前の達成に適合する病歴を有する関節リウマチ(RA)に特有であるびらん性疾患を有する患者は、RAを有すると分類すべきである。レトロスペクティブに入手できるデータに基づいて2010年基準を以前に満たした、疾患が非活動性(治療を受けている又は受けていない)である患者を含む、長期にわたる疾患を有する患者は、RAを有すると分類すべきである。

†鑑別診断は、異なる症状を有する患者で異なるが、全身性紅斑性狼瘡、乾癬性関節炎及び痛風などの状態を含み得る。適切な鑑別診断について考慮することが不明確である場合、専門リウマチ学者に相談すべきである。

‡6/10未満のスコアを有する患者はRAを有すると分類できないが、それらの状態を再評価することができ、基準が時間とともに累積的に満たされる可能性がある。

§関節病変は、滑膜炎の画像証拠により確認することができる任意の腫脹又は検査時圧痛関節を意味する。遠位指節間関節、第1手根中手関節及び第1中足指節間関節は、評価から除外される。関節分布のカテゴリーは、病変関節の位置及び数に従って分類され、最高カテゴリーへの位置付けは、関節病変のパターンに基づく。

¶「大関節」は、肩、肘、股関節、膝及びくるぶしを指す。

#「小関節」は、中手指節間関節、近位指節間関節、第2〜第5中足指節間関節、母指節間関節及び橈骨手根を指す。

\*\*このカテゴリーにおいて、病変関節の少なくとも1つは、小関節でなければならない、他の関節は、大及びさらなる小関節の任意の組合せ並びに他所で特に示されていない他の関節(例えば、顎、肩鎖、胸鎖等)を含み得る。

††陰性は、実験室及びアッセイにおける正常の上限(ULN)以下であるIU値を意味し、低陽性は、ULNより高いが、実験室及びアッセイにおけるULNの3倍以下であるIU値を意味し、高陽性は、実験室及びアッセイにおけるULNの3倍を超えるIU値を意味する。リウマチ因子(RF)情報のみが陽性又は陰性として得られる場合、陽性結果は、RFについて低陽性と採点すべきである。ACPA=抗シトルリン化タンパク質抗体

‡‡正常/異常は、現地実験室標準により判定する。CRP=C反応性タンパク質;ESR=赤血球沈降速度

§§症状の持続時間は、治療の状況に無関係に、評価時に臨床的に罹患している関節の滑膜炎の徴候又は症状(例えば、疼痛、腫脹、圧痛)の持続時間の患者自己報告を意味する。

## 【0049】

IL-17結合性分子、例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体による治療へのRA患者の反応の前兆となる指標を探索するに際して、本発明者らは4つの2010年ACR/EULAR採点可能な基準の2つを解析して、これらの基準がIL-17結合性分子、例えば、セクキヌマブなどによる治療への反応に影響を及ぼすかどうかを判断した。第1に、本発明者らは患者の血清学検査を解析して、患者がRF+及び/又はACPA+であるかどうかを判定した。第2に、本発明者らは急性期反応物質の存在を解析して、患者が高レベルのC反応性タンパク質(CRP)及び/又は高赤血球沈降速度(ESR)を有するかどうかを判定した。その過程において、本発明者らは1)RF+又はACPA+(又は両方)であり、且つ2)高レベルのCRP又はESR(又は両方)を有する患者は、IL-17結合性分子、例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体による治療への良好な反応を有する可能性がより高いことを発見した。そのような患者(本明細書で「高リスクRA患者」と呼ぶ)は、RAの最も顕著な特徴を有する患者である(例えば、Yildirimら(2004) Annals Clin. Lab. Sci、34巻、423頁参照)。したがって、本明細書で開示するのは、治療上有効量のIL-17結合性分子を高リスクRA患者に投与するステップを

10

20

30

40

50

含む、関節リウマチ（RA）を治療する方法である。

【0050】

本発明者らは、ベースラインCRPレベルの上昇（例えば、 $>10\text{ mg/L}$ ）もセクキヌマブへの反応性に関連することをさらに確認した。したがって、本明細書で開示するのは、治療上有効量のIL-17結合性分子をベースラインCRPレベルの上昇（例えば、 $10\text{ mg/L}$ より大きい、 $20\text{ mg/L}$ より大きい、 $30\text{ mg/L}$ より大きい）を示すRA患者に投与するステップを含む、関節リウマチ（RA）を治療する方法である。

【0051】

本発明者らは、高リスクRA患者を治療するのに有用である治療レジメンが非高リスク患者におけるRA及び他の炎症性関節炎、例えば、強直性脊椎炎（AS）又は乾癬性関節炎（PsA）を有する患者を治療するのにさらに有用であることをさらに発見した。したがって、本明細書で開示するのは、治療上有効量のIL-17結合性分子を炎症性関節炎を有する患者に投与するステップを含む、炎症性関節炎（例えば、RA、AS、PsA）に対処するための投与及び治療レジメンである。

【0052】

「を含む（comprising）」という用語は、「を含む（including）」並びに「からなる」を含み、例えば、X「を含む（comprising）」組成物は、Xからもっばらなっているが、よく又は別のものを含んでいてもよい（例えば、 $X+Y$ ）。

【0053】

数値xに関する「約」という用語は、文脈上別途示されない限り、 $+/-10\%$ を意味する。「約」という用語は、薬物動態（PK）パラメーター（例えば、AUC、 $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、トラフレベル等）に関して用いる場合、当業者が参照治療法と生物学的に同等であるとみなす治療法（例えば、用量及び/又は投与レジメン）を示す。生物学的同等性については、生物学的同等性を示す標準的な方法は、2つの治療法（すなわち、参照治療法と試験治療法）の間の所定のPKパラメーター（例えば、AUC、 $C_{\max}$ ）の比が、比のまわりの90%信頼区間（CI）（このCIの下限は0.8を超え、このCIの上限は1.25未満である）により示される0.8~1.25であることを統計的に証明することである。したがって、例えば、参照治療法と試験治療法のPKプロファイルを比較する試験中に、 $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ の参照 $C_{\max}$ が得られる場合、当業者が試験治療法を生物学的に同等であるとみなすならば、試験治療法は「 $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ 」とみなされる。本明細書で用いているように、薬物動態学用語、例えば、 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、AUC、 $AUC_{(0-\tau)}$ （所定の投与期間の終了までのAUC、以後「AUCタウ」）、 $C_{\max}$ は、それらの当技術分野で受け入れられている意味を有する。

【0054】

化合物、例えば、IL-17結合性分子又は抗リウマチ薬に関する「投与する」という用語は、任意の経路による当化合物の送達を指すのに用いられる。

【0055】

「活動性関節リウマチ」又は「活動性RA」という語句は、可視的徴候及び症状（例えば、腫脹、屈曲が困難等）を伴うRAを指すのに用いられる。

【0056】

「アッセイする」という用語は、検出する、同定する、スクリーニングする、又は測定する行為を指すのに用いられ、その行為は、任意の従来の手段により実施することができる。例えば、試料は、マーカーが試料中に存在するかどうかを検出するためのELISAアッセイ、ノーザンブロット、画像化等を用いることにより特定のマーカーの存在についてアッセイすることができる。

【0057】

「実質的に」という語は、「完全に」を除外しない。例えば、Yを「実質的に含まない」組成物は、Yを完全に含まないことがあり得る。必要な場合、「実質的に」という語は、本開示の定義から除くことができる。

10

20

30

40

50

## 【0058】

本明細書で用いているように、「mg/kg」は、薬物が投与される患者の体重1kg当たりの薬物のmgを意味する。

## 【0059】

「IL-17アンタゴニスト」は、本明細書で用いているように、IL-17の機能、発現及び／又はシグナル伝達に拮抗する（例えば、低減する、阻害する、低下させる、阻止する、遅延させる）ことができる（例えば、IL-17受容体へのIL-17の結合を阻止することにより）分子を指す。IL-17アンタゴニストの非限定的な例としては、IL-17結合性分子及びIL-17受容体結合性分子などがある。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストを用いる。

10

## 【0060】

「IL-17結合性分子」とは、単独又は他の分子と会合して（associated with）ヒトIL-17抗原に結合することができる分子を意味する。結合反応は、特異性が無関係であるが、同じイソ型の抗体、例えば、抗CD25抗体を用いる陰性対照試験を参照して、例えば、IL-17のその受容体への結合の阻害を測定するための結合アッセイ、競合アッセイ若しくはバイオアッセイなどの標準的方法（定性的アッセイ）又はあらゆる種類の結合アッセイにより示すことができる。IL-17結合性分子の非限定的な例としては、小分子、IL-17受容体デコイ、及びB細胞又はハイブリドーマにより産生される抗体及びキメラ、CDRグラフト若しくはヒト抗体又はその断片、例えば、F(ab')<sub>2</sub>及びFab断片、並びに単鎖又は単ドメイン抗体などがある。好ましくは、IL-17結合性分子は、IL-17の機能、発現及び／又はシグナル伝達に拮抗する（例えば、低減する、阻害する、低下させる、遅延させる）。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、IL-17結合性分子を用いる。

20

## 【0061】

「IL-17受容体結合性分子」とは、単独又は他の分子と会合してヒトIL-17受容体に結合することができる分子を意味する。結合反応は、特異性が無関係であるが、同じイソ型の抗体、例えば、抗CD25抗体を用いる陰性対照試験を参照して、例えば、IL-17受容体のIL-17への結合の阻害を測定するための結合アッセイ、競合アッセイ若しくはバイオアッセイなどの標準的方法（定性的アッセイ）又はあらゆる種類の結合アッセイにより示すことができる。IL-17受容体結合性分子の非限定的な例としては、小分子、IL-17デコイ、及びB細胞又はハイブリドーマにより産生されるIL-17受容体に対する抗体及びキメラ、CDRグラフト若しくはヒト抗体又はその断片、例えば、F(ab')<sub>2</sub>及びFab断片、並びに単鎖又は単ドメイン抗体などがある。好ましくは、IL-17受容体結合性分子は、IL-17の機能、発現及び／又はシグナル伝達に拮抗する（例えば、低減する、阻害する、低下させる、遅延させる）。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、IL-17受容体結合性分子を用いる。

30

## 【0062】

「抗体」という用語は、本明細書で述べているように、全抗体及びその抗原結合部又は単鎖を含む。天然に存在する「抗体」は、ジスルフィド結合により相互に連結された少なくとも2つの重（H）鎖及び2つの軽（L）鎖を含む糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書においてV<sub>H</sub>と略記する）及び重鎖定常領域から構成されている。重鎖定常領域は、3つのドメインCH1、CH2及びCH3から構成されている。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書においてV<sub>L</sub>と略記する）及び軽鎖定常領域から構成されている。軽鎖定常領域は、1つのドメインCLから構成されている。V<sub>H</sub>及びV<sub>L</sub>領域は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれているより保存的である領域により散在させられている相補性決定領域（CDR）と呼ばれている超可変の領域にさらに細分することができる。各V<sub>H</sub>及びV<sub>L</sub>は、次の順序でアミノ末端からカルボキシ末端へと配列している3つのCDR及び4つのFRから構成されている：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3

40

50

、C D R 3、F R 4。重及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。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）及び古典的補体の第1成分（C1q）を含む宿主組織又は因子への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、I L-17又はI L-17受容体に対する抗体を用いる。

#### 【0063】

抗体の「抗原結合部」という用語は、本明細書で用いているように、抗原（例えば、I L-17）に特異的に結合する能力を保持している抗体の断片を指す。抗体の抗原結合機能は、全長抗体の断片により果たされ得ることが示された。抗体の「抗原結合部」という用語に含まれる結合断片の例としては、V<sub>L</sub>、V<sub>H</sub>、C L及びC H1ドメインからなる一価断片であるF a b断片、ヒンジ領域におけるジスルフィド架橋により連結されている2つのF a b断片を含む二価断片であるF（a b）2断片、V<sub>H</sub>及びC H1ドメインからなるF d断片、抗体の一本の腕のV<sub>L</sub>及びV<sub>H</sub>ドメインからなるF v断片、V<sub>H</sub>ドメインからなるd A b断片（Wardら、1989 Nature 341巻、544-546頁）並びに単離相補性決定領域（C D R）などがある。具体例としての抗原結合部位は、配列番号1～6及び11～13（表4）に示されているセクキヌマブのC D R、好ましくは重鎖C D R 3などである。さらに、F v断片の2つのドメインV<sub>L</sub>及びV<sub>H</sub>は、別個の遺伝子によりコードされるが、それらは、V<sub>L</sub>及びV<sub>H</sub>領域が一对になって一価分子を形成している単一タンパク質鎖（単鎖F v（s c F v）として公知である、例えば、Birdら、1988 Science 242巻、423-426頁、及びHustonら、1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85巻、5879-5883頁参照）として調製されることを可能にする合成リンカーにより組換え法により連結することができる。そのような単鎖抗体も「抗体」という用語に含めるものとする。単鎖抗体及び抗原結合部は、当業者に公知の従来技術を用いて得られる。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、I L-17（例えば、セクキヌマブ）又はI L-17受容体に対する単鎖抗体又は抗体の抗原結合部を用いる。

#### 【0064】

「薬学的に許容される」という用語は、有効成分（単数又は複数）の生物学的活性の有効性を妨げない非毒性物質を意味する。

#### 【0065】

「単離抗体」は、本明細書で用いているように、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す（例えば、I L-17に特異的に結合する単離抗体は、I L-17以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。単離抗体は、他の細胞物質及び／又は化学物質を実質的に含まなくてもよい。しかし、I L-17「に特異的に結合する」単離抗体は、他の種のI L-17分子などの他の抗原と交差反応性であり得る。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、I L-17アンタゴニストは、単離抗体である。

#### 【0066】

「モノクローナル抗体」又は「モノクローナル抗体組成物」という用語は、本明細書で用いているように、単一分子組成の抗体分子の製剤を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対する単一結合特異性及び親和性を示す。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、I L-17アンタゴニストは、モノクローナル抗体である。

#### 【0067】

「ヒト抗体」という用語は、本明細書で用いているように、フレームワーク及びC D R領域の両方がヒト由来の配列に由来する可変領域を有する抗体を含むものとする。さらに、抗体が定常領域を含む場合、定常領域も、Knappikら（2000 J Mol Biol 296巻、57-86頁）に記載されているようなヒト配列、例えば、ヒト生殖系列配列若しくはヒト生殖系列配列の変異型又はヒトフレームワーク配列解析から得られるコンセンサスフレームワーク配列を含む抗体に由来する。「ヒト抗体」は、ヒト、ヒト組織又はヒト細胞により産生される必要はない。本開示のヒト抗体は、ヒト配列によりエンコードされないアミノ酸残基

を含み得る（例えば、インビトロでランダム若しくは部位特異的突然変異誘発により又はインビボで体細胞突然変異により導入された突然変異）。しかし、「ヒト抗体」という用語は、本明細書で用いているように、マウスなどの他の哺乳動物種の生殖系列由来のCDR配列がヒトフレームワーク配列上にグラフトされた抗体を含むものではない。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストは、ヒト抗体である。

#### 【0068】

「IL-17」という用語は、以前はCTLA8として公知であったIL-17Aを指し、様々な種（例えば、ヒト、マウス及びサル）の野生型IL-17A、IL-17Aの多形変異体及びIL-17Aの機能的等価体を含む。本開示によるIL-17Aの機能的等価体は、好ましくは野生型IL-17A（例えば、ヒトIL-17A）との少なくとも約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%又はさらには99%の全配列同一性を有し、ヒト皮膚線維芽細胞によるIL-6の産生を誘導する能力を実質的に保持している。

#### 【0069】

「 $K_D$ 」という用語は、 $K_d$ と $K_a$ との比（すなわち、 $K_d/K_a$ ）から得られ、モル濃度（M）として表される、解離定数を指すものとする。抗体の $K_D$ 値は、当技術分野で十分に確立されている方法を用いて決定することができる。抗体の $K_D$ を測定する方法は、表面プラスモン共鳴を用いる又はBiacore（登録商標）システムなどのバイオセンサーシステムを用いることによる。本発明のいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）は、約100～250 pMの $K_D$ でヒトIL-17に結合する。

#### 【0070】

本明細書で用いているように、「親和力」という用語は、単一抗原部位における抗体と抗原との間の相互作用の強さを指す。各抗原部位内で、抗体の「腕」の可変領域は、多数の部位において抗原と弱い非共有結合力により相互作用する。相互作用が大きいほど、親和力が強い。例えば、ELISA、ウェスタンブロット及びRIAなどの様々な種のIL-17に対する抗体の結合親和力を評価するための標準的アッセイが当技術分野で公知である。抗体の結合速度論（例えば、結合親和力）もビアコア（Biacore）解析などの当技術分野で公知の標準的アッセイにより評価することができる。IL-17の機能特性（例えば、受容体結合、骨溶解を予防又は改善すること）に対する抗体の影響を評価するためのアッセイは、実施例においてさらに詳細に述べる。

#### 【0071】

本明細書で用いているように、「対象（被験者）」及び「患者」という用語は、ヒト又は非ヒト動物を含む。「非ヒト動物」という用語は、すべての脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、爬虫類などの哺乳動物及び非哺乳動物を含む。

#### 【0072】

当技術分野で公知及び本明細書で述べる方法により測定されるIL-17機能特性（例えば、生化学的、免疫化学的、細胞、生理学的又は他の生物学的活性又は同類のもの）の1つ又は複数のものを「阻害する」抗体は、抗体が存在しない場合（又は無関係の特異性の対照抗体が存在する場合）に認められるものと比較して特定の活性の統計的に有意な低下に関連すると理解される。IL-17活性を阻害する抗体は、測定パラメーターの例えば、少なくとも10%、少なくとも50%、80%又は90%の統計的に有意な低下を引き起こし、特定の実施形態において、本開示の抗体は、IL-17機能活性の95%、98%又は99%以上を阻害し得る。

#### 【0073】

「誘導体」という用語は、特に示さない限り、IL-17アンタゴニスト、例えば、本

10

20

30

40

50

開示による I L-17 結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又は I L-17 受容体結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片）、例えば、指定の配列のアミノ酸配列変異体及び共有結合修飾を定義するために用いられる。「機能性誘導体」は、開示した I L-17 アンタゴニスト、例えば、I L-17 結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又は I L-17 受容体結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片）と共通の定性的生物学的活性を有する分子を含む。機能性誘導体は、本明細書で開示した I L-17 アンタゴニストの断片及びペプチド類似体を含む。断片は、本開示によるポリペプチド、例えば、指定の配列の配列内の領域を含む。本明細書で開示した I L-17 アンタゴニストの機能性誘導体は、好ましくは本明細書で開示した I L-17 結合性分子の V<sub>H</sub> 及び／又は V<sub>L</sub> 配列（例えば、表 4 の V<sub>H</sub> 及び／又は V<sub>L</sub> 配列）との少なくとも約 65%、75%、85%、95%、96%、97%、98% 又はさらには 99% の全配列同一性を有する V<sub>H</sub> 及び／又は V<sub>L</sub> ドメインを含む、或いは本明細書で開示した I L-17 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の CDR との少なくとも約 65%、75%、85%、95%、96%、97%、98% 又はさらには 99% の全配列同一性を有する CDR（表 4 に示す CDR との 1、2 又は 3 アミノ酸の差）を含み、ヒト I L-17 に結合する、又は、例えば、I L-17 誘導性ヒト皮膚線維芽細胞の I L-6 の産生を阻害する能力を実質的に保持している。

#### 【0074】

「I L-6 を阻害する」は、本明細書で用いているように、初代ヒト皮膚線維芽細胞からの I L-6 の産生を減少させる I L-17 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の能力を指す。初代ヒト（皮膚）線維芽細胞における I L-6 の産生は、I L-17 に依存する（Hwang SY ら、(2004) Arthritis Res Ther、6 巻、R120-128 頁）。要するに、ヒト皮膚線維芽細胞は、種々の濃度の I L-17 結合性分子又は Fc 部を有するヒト I L-17 受容体の存在下で組換え I L-17 により刺激される。キメラ抗 CD25 抗体 Simulect（登録商標）（バシリキシマブ）は、陰性対照として好都合に用いることができる。16 時間の刺激後に上清を採取し、ELISA により I L-6 についてアッセイする。I L-17 アンタゴニスト、例えば、本明細書で開示した I L-17 結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又は I L-17 受容体結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片）は、上記のように試験したとき、すなわち、ヒト皮膚線維芽細胞における h u- I L-17 により誘導される I L-6 の産生に対する前記阻害活性を測定したとき、約 50 nM 以下（例えば、約 0.01 から約 50 nM）の I L-6 の産生（1 nM のヒト I L-17 の存在下で）の阻害に関する IC<sub>50</sub> を一般的に有する。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、I L-17 アンタゴニスト、例えば、I L-17 結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又は I L-17 受容体結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片）及びその機能性誘導体は、約 20 nM 以下、より好ましくは約 10 nM 以下、より好ましくは約 5 nM 以下、より好ましくは約 2 nM 以下、より好ましくは約 1 nM 以下の上で定義した I L-6 の産生の阻害に関する IC<sub>50</sub> を有する。

#### 【0075】

「共有結合修飾」という用語は、有機タンパク質性若しくは非タンパク質性誘導体化剤による本開示によるポリペプチドの、例えば、指定の配列の、又はその断片の修飾、異種ポリペプチド配列への融合、及び翻訳後修飾を含む。例えば、指定の配列の共有結合修飾ポリペプチドは、ヒト I L-17 に結合する、又は、例えば、I L-17 誘導性ヒト皮膚線維芽細胞の I L-6 の産生を架橋により阻害する能力を依然として有する。共有結合修飾は、伝統的には、標的アミノ酸残基を、選択される側若しくは末端残基と反応することができる有機誘導体化剤と反応させることにより、又は選択される組換え宿主細胞において機能する翻訳後修飾のメカニズムを利用することにより導入する。ある種の翻訳後修飾は、発現ポリペプチドに対する組換え宿主細胞の作用の結果である。グルタミニル及びア

10

20

30

40

50

スパラギニル残基は、しばしば翻訳後修飾により対応するグルタミル及びアスパルチル残基に脱アミド化される。或いは、これらの残基は、弱酸性条件下で脱アミド化される。他の翻訳後修飾は、プロリン及びリシンのヒドロキシ化、セリル、チロシン又はトレオニル残基のヒドロキシ基のリン酸化、リシン、アルギニン及びヒスチジン側鎖の $\alpha$ -アミノ基のメチル化などである。例えば、T. E. Creighton、Proteins: Structure and Molecular Properties、W. H. Freeman & Co.、San Francisco、79-86頁(1983)を参照のこと。共有結合修飾は、例えば、指定の配列並びにイムノアドヘンシ及び異種シグナル配列へのN末端融合などのそれらのアミノ酸配列変異体の本開示によるポリペプチドを含む融合タンパク質などである。

#### 【0076】

10

「実質的に同じ」という語句は、関連するアミノ酸又はヌクレオチド配列（例えば、CDR（単数又は複数）、 $V_H$ 又は $V_L$ ドメイン）が特定の参照配列と比較して同じであるか又は微小な差を有する（例えば、保存的アミノ酸置換による）ことを意味する。微小な差は、指定の領域の5アミノ酸配列における1又は2置換などのわずかなアミノ酸の変化を含む。抗体の場合、置換された抗体は、同じ特異性を有し、同じものの親和力の少なくとも50%を有する。本明細書で開示した配列と実質的に同じ（例えば、少なくとも約85%の配列同一性）配列も本出願の一部である。いくつかの実施形態において、配列同一性は、約90%又はそれより大きい、例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はより高値であり得る。

#### 【0077】

20

天然ポリペプチド及びその機能性誘導体に関する「同一性」は、本明細書においては、配列を整列させ、最大パーセントの同一性を達成するために、必要な場合にギャップを導入した後、配列同一性の一部として保存的置換を考慮せずに、対応する天然ポリペプチドの残基と同じである候補配列におけるアミノ酸残基の百分率と定義する。N又はC末端延長も挿入も同一性を低下させると解釈しないものとする。整列の方法及びコンピュータプログラムは、周知である。同一性のパーセントは、標準的整列アルゴリズム、例えば、Altschulら((1990) J. Mol. Biol.、215巻、403-410頁)により記載されたBasic Local Alignment Search Tool (BLAST)、Needlemanらのアルゴリズム((1970) J. Mol. Biol.、48巻、444-453頁)又はMeyersらのアルゴリズム((1988) Comput. Appl. Biosci.、4巻、11-17頁)により求めることができる。一組のパラメーターは、ギャップペナルティ12、ギャップ延長ペナルティ4、フレームシフトギャップペナルティ5を有するBlosom 62スコアリングマトリックスであってもよい。2つのアミノ酸又はヌクレオチド配列の間の同一性のパーセントは、PAM120重み付き残基表、12のギャップ長ペナルティ及び4のギャップペナルティを用いたALIGNプログラム(version 2.0)に組み込まれたE. Meyers及びW. Millerのアルゴリズム((1989) CABIOS、4巻、11-17頁)を用いて求めることもできる。

30

#### 【0078】

「アミノ酸（単数又は複数）」は、すべての天然に存在するL- $\alpha$ -アミノ酸を指し、また例えば、D-アミノ酸を含む。アミノ酸は、周知の一文字又は三文字表示により特定される。

40

#### 【0079】

「アミノ酸配列変異体」という用語は、本開示による配列と比較してそれらのアミノ酸配列の若干の差を有する分子を指す。例えば、指定の配列の本開示によるポリペプチドのアミノ酸配列変異体は、ヒトIL-17に結合する、又は、例えば、IL-17誘導性ヒト皮膚線維芽細胞のIL-6の産生を阻害する能力を依然として有する。置換変異体は、少なくとも1つのアミノ酸残基が除去され、例えば、指定の配列の本開示によるポリペプチドにおける同じ位置におけるその位置に挿入された異なるアミノ酸を有するものである。これらの置換は、分子内の1つのアミノ酸のみが置換された、単一であってもよく、又はそれらは、2つ以上のアミノ酸が同じ分子内で置換された、多重であってもよい。挿入変異体は、例えば、指定の配列の本開示によるポリペプチドにおける特定の位置における

50

アミノ酸に直接隣接して挿入された1つ又は複数のアミノ酸を有するものである。アミノ酸に直接隣接しては、 $\alpha$ -カルボキシ又はアミノ酸の $\alpha$ -アミノ官能基に結合したを意味する。欠失変異体は、除去された、例えば、指定の配列の本開示によるポリペプチドにおける1つ又は複数のアミノ酸を有するものである。通常、欠失変異体は、分子の特定の領域における欠失した1つ又は2つのアミノ酸を有する。

#### 【0080】

本明細書で用いているように、「治療上有効量」は、障害若しくは再発性障害を治療する、予防する、その発症を予防する、癒す、その発症を遅延させる、その重症度を低下させる、その少なくとも1つの症状を改善する、又はそのような治療が行われない場合に予想される生存期間を超えて対象の生存期間を延長させることを目的とした対象（ヒト患者など）への単回若しくは反復投与で有効であるIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）の量を指す。単独で投与した個々の有効成分（例えば、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片））に適用する場合、当用語は、当成分のみに適用される。配合剤に適用する場合、当用語は、配合剤として、連続して又は同時に投与したかどうかにかかわらず、治療効果をもたらす有効成分の合計量を指す。

#### 【0081】

「治療」又は「治療する」という用語は、病気である又は罹患若しくは医学的状态が診断された患者の治療を含む根治又は病態修飾療法を指し、臨床的再発の抑制を含む。障害若しくは再発性障害を癒す、その重症度を低下させる、その1つ又は複数の症状を改善するために、又はそのような治療が行われない場合に予想される生存期間を超えて対象の生存期間を延長させるために、治療は、医学的障害を有する対象に対して行うことができる。

#### 【0082】

本明細書で用いているように、「炎症性関節炎」という語句は、免疫系及び炎症に関連する関節の様々な状態を意味し、自己免疫障害、例えば、関節リウマチを含む。非限定的な例としては、AS、ライター症候群、PsA、腸疾患性関節炎などの血清反応陰性脊椎関節症並びにRA、若年性関節リウマチ及び全身性関節リウマチなどの他の関節症、結晶性関節炎（痛風、偽痛風、アパタイト痛風）、リウマチ性多発性筋痛、アミロイド関節炎、色素性絨毛結節性滑膜炎、滑膜骨軟骨腫症、血友病性関節炎及び反応性滑膜炎などがある。開示した方法、レジメン、使用、キット及び医薬組成物のいくつかの実施形態において、患者は、炎症性関節炎を有する。

#### 【0083】

本明細書で用いているように、「強直性脊椎炎」、「AS」及び「脊椎関節症」という語句は、脊椎及び骨盤内の仙腸骨（sacroilium）を含み得る関節の、脊椎の最終的な融合をもたらし得る慢性炎症によって特徴づけられる炎症性関節炎を意味する。ASの改訂ニューヨーク基準又はASAS軸性SPA基準（2009）を用いて、患者をASを有すると診断することができる。開示した方法、レジメン、使用、キット及び医薬組成物のいくつかの実施形態において、患者は、ASを有する。

#### 【0084】

本明細書で用いているように、「乾癬性関節炎」及び「PsA」という語句は、皮膚の乾癬をしばしば伴う炎症性関節炎を意味する。様々な基準、例えば、Moll及びWright基準、改訂ESSG基準、McGonagle基準、乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）基準等を用いて、患者をPsAを有すると診断することができる。開示した方法、レジメン、使用、キット及び医薬組成物のいくつかの実施形態において、患者は、PsAを有する。

#### 【0085】

本明細書で用いているように、「関節リウマチ」又は「RA」は、多くの組織及び臓器を侵し得るが、主として滑膜性関節を攻撃する慢性全身性炎症性関節炎を意味する。2010年ACR/EULAR基準を用いて、患者をRAを有すると診断することができる。開示した方法、レジメン、使用、キット及び医薬組成物のいくつかの実施形態において、患者は、RAを有する。

#### 【0086】

本明細書で用いているように、「2010年ACR/EULAR基準」という語句は、Aletahaら(2010) Ann. Rheum. Dis., 69巻、1580-1588頁に見いだされるRAの2010年米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会分類基準を意味する。患者を関節リウマチを有すると分類するのに用いられる当基準は、表1に示す。

10

#### 【0087】

本明細書で用いているように、「C反応性タンパク質」及び「CRP」は、炎症に対する急性期反応の指標として一般的に用いられている血漿タンパク質である血清C反応性タンパク質を意味する。血漿中のCRPのレベルは、任意の濃度、例えば、mg/dl、nmol/Lで示することができる。CRPのレベルは、様々な周知の方法、例えば、放射免疫拡散法、電気的免疫測定法、免疫比濁法、ELISA、比濁法、蛍光偏光免疫測定法及びレーザー比濁分析法により測定することができる。CRPの試験は、標準CRP試験又は高感度CRP(hs-CRP)試験(すなわち、レーザー比濁分析法を用いて試料中の低レベルのCRPを測定することができる高感度試験)を用いることができる。CRPのレベルを検出するためのキットは、様々な企業、例えば、Calbiotech, Inc、Cayman Chemical、Roche Diagnostics Corporation、Abazyme、DADE Behring、Abnova Corporation、Aniara Corporation、Bio-Quant Inc.、Siemens Healthcare Diagnostics等から購入することができる。

20

#### 【0088】

本明細書で用いているように、「高レベルのCRP」は、2010年ACR/EULAR基準(Aletahaら(2010) Ann. Rheum. Dis., 69巻、1580-88頁)に定義されているように正常CRPレベルを上回ることを意味する。2010年ACR/EULAR基準によれば、正常/異常CRPは、現地実験室基準に基づくものである。各現地実験室は、正常最大CRPを計算するために当実験室の規則に基づく異常(高)CRPのカットオフ値を用いる。医師は、一般的に現地実験室によるCRP試験を命令し、現地実験室は、正常CRPを計算するために個々の実験室が用いる規則を用いて正常又は異常(低若しくは高)CRPを報告する。したがって、文脈により別段に示されない限り、正常CRP値とみなされるものは実験室及びアッセイ間で異なるので、本明細書で用いているように、「高レベルのCRP」は、特定の数値を示すことを意味しない。本開示のいくつかの実施形態において、「高レベルのCRP」は、約10mg/Lを超える(例えば、10mg/L)、約20mg/Lを超える(例えば、20mg/L)又は約30mg/Lを超える(例えば、30mg/L)ことである。CRPレベルは、ベースラインで評価する場合、「ベースラインCRP」と呼ばれる。ベースラインにおける高レベルのCRPは、「ベースラインCRPの上昇」又は「高ベースラインCRP」と呼ぶことができる。開示した方法、レジメン、使用、キット及び医薬組成物のいくつかの実施形態において、患者は、高ベースラインCRP(若しくはhsCRP)又は高レベルのCRP(若しくはhsCRP)を有する。「hsCRP」という用語は、高感度CRP試験により測定される血液中のCRPのレベルを意味する。

30

40

#### 【0089】

本明細書で用いているように、「赤血球沈降速度」、「ESR」、「沈降速度」及び「セドレート(sedrate)」は、患者試料(例えば、血漿試料)中の赤血球の沈降速度を意味する。ESRは、血漿の粘度及び急性期タンパク質の存在を反映しており、通常「mm/時」単位で報告される。ESRは、赤血球が管中で時間とともに沈殿する距離を測定す

50

ることにより求められる。典型的なESR試験法は、Westergren法、ゼータ沈降速度(ZSR)法及びWintrobe法を用いる(すべてが参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる、Moseley及びBull (1982) Clin. Lab. Haematol.、4巻、169-78頁、Millerら(1983) Br Med J (Clin Res Ed)、286巻(6361号)、266頁、Wetteland Pら(1996) J. Intern. Med.、240巻(3号)、125-310頁参照)。ESRを測定するための市販用キットは、例えば、ARKRAY USA、BD Diagnostic Systems及びPolymedco Inc. から入手できる。ESR機器は、例えば、米国特許第6974701号に見いだすことができ、Steelllex Scientific、Nicesound Electronics Co.、Globe Scientific Inc.、Alifax、Analysis Instrument AB、Streck Laboratories、PolyMed Co, Inc. 及びQuantimetrixなどの様々な企業が提供している。

10

#### 【0090】

本明細書で用いているように、「高ESR」は、2010年ACR/EULAR基準(Aletahaら(2010) Ann. Rheum. Dis.、69巻、1580-88頁)に定義されているように正常ESRを上回ることを意味する。2010年ACR/EULAR基準によれば、正常/異常ESRは、現地実験室標準に基づくものである。各現地実験室は、正常最大ESRを計算するために当実験室の規則に基づく異常(高)ESRのカットオフ値を用いる。医師は、一般的に現地実験室によるESR試験を命令し、現地実験室は、正常ESRを計算するために実験室が用いる規則を用いて正常又は高ESRを報告する。したがって、文脈により別段に示されない限り、正常ESR値とみなされるものは実験室及びアッセイ間で異なるので、本明細書で用いているように、「高ESR」は、特定の数値を示すことを意味しない。開示した方法、レジメン、使用、キット及び医薬組成物のいくつかの実施形態において、患者は、高ESRを有する。

20

#### 【0091】

本明細書で用いているように、「リウマチ因子」又は「RF」は、RA患者にしばしば存在する、IgG抗体のFc部分に対する自己抗体を意味する。本明細書で用いているように、「RF」は、任意のRFイソタイプ、例えば、IgG、IgE、IgM及びIgAを含む。RFは、特定の抗体の存否を判断するために利用できる様々な周知の技術、例えば、ELISAアッセイ、凝集試験、比濁法試験等を用いてアッセイすることができる。RFレベルは、実験室により様々な方法で、例えば、IU/ml、単位/ml及び力価(希釈試験を用いてRFをもはや検出できなくなる前に患者の血液試料をどれほど希釈することができるかを測定するものであり、例えば、1:80の力価は、1:20の力価より多くの検出できるRFを示す)で報告され得る。RFキットは、例えば、IBL-America (Immuno-Biological Laboratories) から市販されている。

30

#### 【0092】

RFについて血清反応陽性である患者は、本明細書において「RF+」と呼ぶ。同様に、患者から得られる試料がRFを有する場合、当試料は「RF+」である。各現地実験室は、正常最大RFを計算するために当実験室の規則に基づく正常RFレベルのカットオフ値を用いる。Aletahaら(2010) Ann. Rheum. Dis.、69巻、1580-1588頁により提案されたように、患者は、各実験室の試験及びアッセイの正常の上限[ULN]に基づいてRF+とみなされ、各実験室の試験及びアッセイのULNより大きい値が測定された場合、患者はRF+である。したがって、文脈により別段に示されない限り、ULNは実験室及びアッセイ間で異なるので、本明細書で用いているように、「RF+」は、特定の数値を示すことを意味しない。非限定的な例として、試験時に、実験室Xは、血液中のRFの正常範囲を14~60単位/mlとして示す。試験時に、実験室Yは、血液中のRFの正常範囲を40 IU/ml以下として示す。試験時に、実験室Zは、血液中のRFの正常範囲を1:20~1:80力価として示す。したがって、実験室Xが60単位/mlより大きいRFレベルを報告した場合、実験室Yが40 IU/mlより大きいRF値を報告した場合、

40

50

又は実験室Zが1:80より大きいRF力価を報告した場合、患者は、RF+となる。開示した方法、レジメン、使用、キット及び医薬組成物のいくつかの実施形態において、患者は、RF+である。

#### 【0093】

「血清反応陽性」という用語は、患者の血清中の特定の物質（例えば、RF）の存在を指すために用いる。

#### 【0094】

本明細書で用いているように、「抗シトルリン化タンパク質抗体」、「ACPA」、「抗環状シトルリン化ペプチド抗体」及び「抗CCP」は、RA患者の関節に見いだされるタンパク質上のシトルリン化アミノ酸残基に結合する自己抗体を意味する。環状シトルリン化ペプチドは、患者の血液中のACPAの存在を確認するためのインビトロ試験（例えば、ELISAアッセイ）に用いられ、結果として、ACPAは、「抗CCP」抗体とも呼ばれる。ACPAレベルは、特定の抗体の存否を判断するために利用できる様々な周知の技術、例えば、凝集、ELISAアッセイ等を用いてアッセイすることができる。ACPAキットは、市販されており、例えば、Axis-Shield Diagnostics, Ltd.（英国）により提供されるDIASTAT（登録商標）抗CCP試験及びAbbot Diagnostics（ドイツ）により提供されるAxSYM Anti-CCP（登録商標）キットである。

#### 【0095】

ACPAについて血清反応陽性である患者は、本明細書において「ACPA+」と呼ぶ。同様に、患者から得られる試料がACPAを有する場合、当試料は「ACPA+」である。各現地実験室は、正常最大ACPAを計算するために当実験室の規則に基づく正常ACPAレベルのカットオフ値を用いる。Aletahaら(2010) Ann. Rheum. Dis., 69巻、1580-1588頁により提案されたように、患者は、各実験室の試験及びアッセイの正常の上限「ULN」に基づいてACPA+とみなされ、各実験室の試験及びアッセイのULNより大きい値が測定された場合、患者はACPA+である。したがって、文脈により別段に示されない限り、ULNは実験室及びアッセイ間で異なるので、本明細書で用いているように、「ACPA+」は、特定の数値を示すことを意味しない。非限定的な例として、試験時に、実験室Aは、血液中のACPAの基準範囲を20 EU未満（任意ELISA単位）として示す。試験時に、実験室Bは、血液中のACPAの基準範囲を5 U/ml未満として示す。したがって、実験室Aが20 EUより大きいACPA値を報告した場合又は実験室Bが5 U/mlより大きいACPA値を報告した場合、患者は、ACPA+となる。開示した方法、レジメン、使用、キット及び医薬組成物のいくつかの実施形態において、患者は、ACPA+である。

#### 【0096】

ACPA、ESR、RF及びCRPの精選された正常／異常及び基準範囲は、例えば、参照によりその全体として本明細書に組み込まれるFischbach及びDunning (2009)「A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests」(第8版) Wolters Kluwer/Lippincott Williams及びWilliamsに見いだすことができる。

#### 【0097】

本明細書で用いているように、「高リスクRA患者」という語句は、a) RF+、ACPA+又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb) 高レベルのCRP（又はhsCRP）、高ESR又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有する患者を定義するために用いる。開示した方法、レジメン、使用、キット及び医薬組成物のいくつかの実施形態において、患者は、高リスクRA患者である。いくつかの実施形態において、患者は、少なくとも1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個又は10個の小関節の病変を示す。いくつかの実施形態において、患者は、少なくとも1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個又は10個の大関節の病変を示す。いくつかの実施形態において、患者は、10個より多い関節の病変を示し、関節の少なくとも1個が小関節である。いくつかの実施形態において、患者は、少なくとも6週間の症状の持続時間を有す

る。

#### 【0098】

「関節の病変」は、滑膜炎の画像証拠により確認することができる、任意の腫脹又は検査時圧痛関節を意味する。関節分布のカテゴリーは、病変関節の位置及び数に従って分類され、最高カテゴリーへの位置付けは、関節病変のパターンに基づく。「大関節」は、肩、肘、股関節、膝及びくるぶしを指す。「小関節」は、中手指節関節、近位指節間関節、第2～第5中足指節関節、母指節間関節及び橈骨手根を指す。開示した方法、レジメン、使用、キット及び組成物のいくつかの実施形態において、患者は、28個の圧痛関節のうちの6個以上及び28個の腫脹関節のうちの6個以上及び10mg/Lを超えるhsCRPを有する。

10

#### 【0099】

「症状の持続時間」は、治療の状況に無関係に、評価時に臨床的に罹患している関節の滑膜炎の徴候又は症状（例えば、疼痛、腫脹、圧痛）の持続時間の患者自己報告を意味する。

#### 【0100】

本明細書で用いているように、「治療を目的として高リスクRA患者を選択する」及び「患者が高リスクRA患者であることに基いて治療を目的として患者を選択する」及び「治療を目的として選択された」は、特定のRA患者が、当該特定の患者が高リスクRA基準（すなわち、患者がRF+、ACPA+又はRF+及びACPA+の両方であり、且つ患者が高レベルのCRP、高ESR又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有する）を満たしていることに基いてより大きい群又はRA患者から選択されることを指すために用いる。

20

#### 【0101】

本明細書で用いているように、「RAについて以前に治療を受けた」という語句は、抗リウマチ薬を用いたRA治療を以前に受けた患者を指すために用い、例えば、患者が以前のRA療法、抗リウマチ薬又は治療レジメンに対する不成功例、不十分な反応者又は不耐性である。そのような患者は、MTX、DMARD及び／又はTNFアルファアンタゴニスト等の生物製剤による治療を以前に受けた患者を含む。開示した方法、レジメン、使用、キット及び医薬組成物のいくつかの実施形態において、患者は、RAについて以前に治療を受けた。

30

#### 【0102】

本明細書で用いているように、「RAについて以前に治療を受けなかった」という語句は、抗リウマチ薬を用いたRA治療を以前に受けなかった患者を指すために用いるものであり、すなわち、患者は「治療未経験」である。開示した方法、レジメン、使用、キット及び医薬組成物のいくつかの実施形態において、患者は、RAについて以前に治療を受けなかった。

#### 【0103】

本明細書で用いているように、以前のRA療法に対する「不成功例」は、（1）意味のある臨床的恩恵を有さない患者（主要有効性欠如）、（2）測定可能で、意味のある反応を有するが、反応がより良好になり得た、例えば、RA疾患活動度が低い又はRAの寛解が達成されなかった患者（「不十分な反応」とも呼ぶ）、（3）初期の良好な反応の後に、悪化する患者（二次的有効性減弱）及び（4）良好な反応を有するが、副作用のために中止する患者（「不耐性」とも呼ぶ）を意味する。TNF不十分反応（TNF-IR）又はTNFに対する不耐性を示す患者は、TNF不成功例とみなされることとなる。メトトレキセート不十分反応（MTX-IR）又はMTXに対する不耐性を示す患者は、MTX不成功例とみなされることとなる。DMARD不十分反応（DMARD-IR）又はDMARDに対する不耐性を示す患者は、DMARD不成功例とみなされることとなる。開示した方法、レジメン、使用、キット及び医薬組成物のいくつかの実施形態において、患者は、TNF不成功例、MTX不成功例又はDMARD不成功例である。

40

#### 【0104】

50

「治療レジメン」とは、疾患の治療のパターン、例えば、R A の治療中に用いられる投与のパターンを意味する。治療レジメンは、導入レジメン及び維持レジメンを含み得る。R A の治療のための治療レジメンの例を表 2 に示すが、それらのいずれも高リスク R A 患者の治療を提供しない。

【 0 1 0 5 】

【表 2】

| 標準                          | 経路   | 導入レジメン                                                            | 維持レジメン                                                                      |
|-----------------------------|------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| アダリヌマブ<br>Humira(登録商標)      | s.c. | 該当なし                                                              | 隔週40mg。メトトレキサートの投与を受けないRAを有する一部の患者は毎週40mgへの頻度の増加による恩恵を受ける可能性がある。            |
| エタネルセプト<br>Enbrel(登録商標)     | s.c. | 該当なし                                                              | メトトレキサート(MTX)と併用して又は併用せずに週1回50mg                                            |
| インフリキシマブ<br>Remicade(登録商標)  | i.v. | 0、2及び6週目に3mg/kg                                                   | その後8週ごとに3mg/kg。不完全反応を有する患者について、用量を10mg/kgまで調節すること又は4週ごとに治療することに考慮を払うことができる。 |
| セルトリズマブペゴール<br>Cimzia(登録商標) | s.c. | 最初並びに2及び4週目に400mg(2回の200mg、s.c.用量で投与)                             | 隔週に200mg;維持投与のために、4週ごとに400mgを考慮することができる。                                    |
| ゴリムマブ<br>Simponi(登録商標)      | s.c. | 該当なし                                                              | 月1回50mgを投与                                                                  |
| アナキンラ<br>Kineret(登録商標)      | s.c. | 該当なし                                                              | 毎日100mg/日を投与                                                                |
| リツキシマブ<br>Rituxan(登録商標)     | i.v. | 2週間隔で2回の1000mg IV注入(1コース)                                         | その後のコースは、24週ごとに又は臨床的評価に基づくが、16週ごとより早くない間隔で投与すべきである。                         |
| アバタセプト<br>Orencia(登録商標)     | i.v. | <60kg=500mg;<br>60~100kg=750mg;<br>>100kg=1000mgを最初と次に初回注入の2及び4週後 | その後4週ごと                                                                     |
| トシリズマブ<br>Actemra(登録商標)     | i.v. | 該当なし                                                              | 4mg/kgを4週ごとに1回、その後臨床反応に基づき8mg/kgまで増量                                        |

表2:関節リウマチ(RA)の生物学的治療のための治療レジメンの例

【 0 1 0 6 】

「導入レジメン」又は「導入期間」という語句は、疾患の初期治療に用いられる治療レジメン（又は治療レジメンの一部）を指す。いくつかの実施形態において、開示した方法、使用、キット、プロセス及びレジメン（例えば、炎症性関節炎、例えば、高リスク R A 患者のような R A を治療する方法）は、導入レジメンを用いる。導入レジメンの一般的な目標は、治療レジメンの最初の期間中に患者に高レベルの薬物を供給することである。導入レジメンは、医師が維持レジメン中に用いるよりも大きい用量の薬物の投与を（一部又は全体として）用いる、医師が維持レジメン中に薬物を投与するより頻繁に薬物を投与する、又は両方であり得る。開示した方法、使用、キット、プロセス及びレジメンのいくつかの実施形態において、導入用量は、単回、高用量注入（例えば、約 3 0 m g / k g ）として導入レジメン中に送達することができる。或いは、導入用量は、数回（例えば、2又は3回）の注入（例えば、約 1 0 m g / k g ）として送達することができる。或いは、導

10

20

30

40

50

入用量は、数回（例えば、1、2、3、4、5、6回又はそれ以上の回数）の皮下注射（例えば、約75～300mg）として送達することができる。導入レジメン中の薬物の送達は、皮下（s. c.）経路を経るもの、例えば、約75mg～約300mg、s. c.（例えば、約75mg、s. c.、約150mg、s. c.、約300mg、s. c.）の用量の送達、又は静脈内（i. v.）経路を経るもの、例えば、約1mg/kg～約30mg/kg、i. v.（例えば、約1mg/kg、約3mg/kg、約10mg/kg、約30mg/kg）の用量の送達又は任意の他の投与経路（例えば、筋肉内、i. m.）を経るものであり得る。開示した方法、組成物、キット、使用及びレジメンのいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を導入レジメンの少なくとも一部の期間にi. v.投与により送達する。いくつかの実施形態において、導入レジメンは、約1mg/kg～約30mg/kg、約1mg/kg～約10mg/kg、好ましくは約10mg/kgの用量のIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を投与するステップを含む。さらなる実施形態において、導入用量を週1回、週2回、隔週又は月1回、好ましくは隔週に送達する。さらなる実施形態において、導入レジメンは、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の1～10用量、好ましくはIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の3用量を用いる。

#### 【0107】

IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17受容体抗体）の送達のための導入レジメンは、特定の用量ではなく、PK情報（表10参照）を用いてデザインすることもできる。開示した使用、レジメン及び方法（例えば、炎症性関節炎、例えば、高リスクRA患者のようなRAを治療する方法）については、当業者は、導入レジメン中に、約360µg/mLから約401µg/mLの平均 $C_{max}$ をもたらすようにIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17受容体抗体）を送達することができる。或いは、当業者は、平均90kgのヒトについて最大約30%～40%〔+又は-〕の患者間変動で、約401µg/mLの平均 $C_{max}$ をもたらすように導入レジメン中にIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17受容体抗体）を送達することができる。或いは、当業者は、平均75kgのヒトについて約360µg/mLの平均 $C_{max}$ をもたらすように導入レジメン中にIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17受容体抗体）を送達することができる。或いは、当業者は、平均75kgのヒトについて10週間の期間にわたり80µg/mLを超えるトラフレベルをもたらすように導入レジメン中にIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17受容体抗体）を送達することができる。いくつかの実施形態において、平均90kgのヒトについて最大約30%～40%〔+又は-〕の患者間変動で、約401µg/mLの平均 $C_{max}$ をもたらすように導入レジメン中にIL-17アンタゴニストを0、2及び4週目に、i. v.送達する。いくつかの実施形態において、平均75kgのヒトについて約360µg/mLの平均 $C_{max}$ をもたらすように導入レジメン中にIL-17アンタゴニストを0、2及び4週目に、i. v.送達する。他の実施形態において、平均75kgのヒトについて10週間の期間にわたり80µg/mLを超えるトラフレベルをもたらすように導入レジメン中にIL-17アンタゴニストを0、2及び4週目に、i. v.送達する。

#### 【0108】

「維持レジメン」又は「維持期間」という語句は、例えば、長期間（数ヵ月又は数年）にわたり患者を寛解状態に維持するために病気の治療中の患者の維持のために用いられる治療レジメン（又は治療レジメンの一部）を意味する。いくつかの実施形態において、開示した方法、使用及びレジメン（例えば、炎症性関節炎、例えば、高リスクRA患者のよ

10

20

30

40

50

うなRAを治療する方法)は、維持レジメンを用いる。維持レジメンは、連続療法(例えば、定期的に、例えば、週1回、月1回、年1回等、薬物を投与する)又は間欠療法(例えば、断続治療、間欠治療、再発時の治療又はあらかじめ定めた基準[例えば、疼痛、疾患症状等]の達成後の治療)を用いることができる。維持レジメン中のIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片)の送達は、皮下経路を経るもの、例えば、約75mg~約300mg、s.c.(例えば、約75mg、s.c.、約150mg、s.c.、約300mg、s.c.)の用量の送達、又は静脈内経路を経るもの、例えば、約1mg/kg~約30mg/kg、i.v.(例えば、約1mg/kg、約3mg/kg、約10mg/kg、約30mg/kg)の用量の送達又は任意の他の投与経路(例えば、筋肉内、i.m.)を経るものであり得る。開示した方法、使用及びレジメンのいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト(例えば、セクキヌマブ)を維持レジメン中にs.c.投与により送達する。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、約75mg~約300mg、約75mg~約150mg、好ましくは約75mg又は約150mgの用量のIL-17アンタゴニスト(例えば、セクキヌマブ)を投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、月1回、IL-17アンタゴニスト(例えば、セクキヌマブ)の用量を投与するステップを含む。

#### 【0109】

IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17受容体抗体)の送達のための維持レジメンは、特定の用量ではなく、PK情報(表9参照)を用いてデザインすることもできる。開示した使用、レジメン及び方法(例えば、炎症性関節炎、例えば、高リスクRA患者のようなRAを治療する方法)のために、当業者は、平均75kg(例えば、71~79kg)のヒトについて最大約30%[+又は-]の患者間変動で、約9.4µg/mL~約31µg/mL(例えば、約9.4µg/mL、約17.3µg/mL、約31µg/mL)の平均定常状態トラフレベルをもたらすように維持レジメン中にIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17受容体抗体)を送達することができる。或いは、当業者は、平均75kgのヒトについて約8.0µg/mL~約30.0µg/mL(例えば、約8.0µg/mL、約17µg/mL、約30µg/mL)の平均定常状態トラフレベルをもたらすように維持レジメン中にIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17受容体抗体)を送達することができる。いくつかの実施形態において、平均70kgのヒトについて最大約30%[+又は-]の患者間変動で、約9.4µg/mL~約31µg/mL(例えば、約9.4µg/mL、約17.3µg/mL、約31µg/mL)の平均定常状態トラフレベルをもたらすように維持レジメン中に月1回IL-17アンタゴニストを送達する。他の実施形態において、平均75kgのヒトについて約8.0µg/mL~約30.0µg/mL(例えば、約8.0µg/mL、約17µg/mL、約30µg/mL)の平均定常状態トラフレベルをもたらすように維持レジメン中に月1回IL-17アンタゴニストを送達する。或いは、当業者は、約314mg\*日/L~約1323mg\*日/L(例えば、約314mg\*日/L~約1256mg\*日/L、例えば、約331mg\*日/L~約1323mg\*日/L)の定常状態における平均AUCタウをもたらすように維持レジメン中にIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17受容体抗体)を送達することができる。

#### 【0110】

投与の時期は、一般的にセクキヌマブの初回投与の当日(「ベースライン」としても公知である)から測定される。しかし、異なる医療提供者は、下記の表3に示すように異な

10

20

30

40

50

る命名法を用いる。

【0111】

【表3】

| 週   | 0/1 | 1/2 | 2/3   | 3/4   | 4/5   | 5/6   | 6/7   | 7/8   | 8/9   | 9/10  | 10/11 | etc  |
|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| 第1日 | 0/1 | 7/8 | 14/15 | 21/22 | 28/29 | 35/36 | 42/43 | 49/50 | 56/57 | 63/64 | 70/71 | etc. |

表3-投与レジメンの一般的な命名法。肉太の項目は、本明細書で用いる命名法に該当する。

【0112】

特に、0週目は、一部の命名法では1週目と呼ばれることがあり、一方0日目は、一部の命名法では1日目と呼ばれることがある。したがって、異なる医師が、同じ投与スケジュールに言及しているが、例えば、3週目／21日目、3週目／22日目、4週目／21日目、4週目／22日目に投与される用量を指定する可能性がある。一貫性を保つために、本明細書で用いる場合、投与の最初の週を0週目と呼ぶものとし、一方、投与の最初の日を1日目と呼ぶものとする。したがって、例として、導入レジメン中に週1回投与されるセクキヌマブの4導入用量は、0週目（例えば、約1日目）、1週目（例えば、約8日目）、2週目（例えば、約15日目）及び3週目（例えば、約22日目）に供給されるであろう。導入用量は、2週間ごとに（すなわち、隔週に）、例えば、0週目、2週目、4週目等に投与することができる。導入用量は、3週間ごとに、例えば、0週目、3週目、6週目等に投与することができる。導入用量は、1週間にわたり毎日、例えば、1～7日目に投与することができる。しかし、この命名法は明確にするためにのみ用いるものであり、制限的であると解釈すべきではないことに注意しなければならない。

【0113】

本明細書で用いているように、「投与する手段」という語句は、事前充填注射器、バイアル及び注射器、ペン型注射器、自動注入装置、点滴静注及びバッグ、ポンプ等を含むが、これらに限定されない、生物製剤を全身投与するための利用可能な用具を示すために用いる。そのような品目を用いて、患者は、薬物を自己投与する（すなわち、自身のために薬物を投与する）ことができ、又は医師が薬物を投与することができる。

【0114】

本開示の様々な態様を以下の小節においてさらに詳細に述べる。すべての特許、特許出願、参考文献及び他の刊行物は、参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる。

【0115】

IL-17アンタゴニスト

様々な開示した医薬組成物、レジメン、プロセス、使用、方法及びキットがIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）を利用する。

【0116】

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、超可変領域CDR1、CDR2及びCDR3を順に含む少なくとも1つの免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（V<sub>H</sub>）を含み、前記CDR1は、アミノ酸配列配列番号1（N-Y-W-M-N）を有し、前記CDR2は、アミノ酸配列配列番号2（A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G）を有し、前記CDR3は、アミノ酸配列配列番号3（D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L）を有する。

【0117】

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、超可変領域CDR1'、CDR2'及びCDR3'を順に含む少なくとも1つの免疫グロブリン

ン軽鎖可変ドメイン ( $V_L$ ) を含み、前記 CDR 1' は、アミノ酸配列配列番号 4 (R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A) を有し、前記 CDR 2' は、アミノ酸配列配列番号 5 (G-A-S-S-R-A-T) を有し、前記 CDR 3' は、アミノ酸配列配列番号 6 (Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T) を有する。

**【0118】**

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、超可変領域 CDR 1-x、CDR 2-x 及び CDR 3-x を順に含む少なくとも1つの免疫グロブリン重鎖可変ドメイン ( $V_H$ ) を含み、前記 CDR 1-x は、アミノ酸配列配列番号 11 (G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N) を有し、前記 CDR 2-x は、アミノ酸配列配列番号 12 (A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y) を有し、前記 CDR 3-x は、アミノ酸配列配列番号 13 (C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G) を有する。

10

**【0119】**

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、少なくとも1つの免疫グロブリン  $V_H$  ドメイン及び少なくとも1つの免疫グロブリン  $V_L$  ドメインを含み、a) 免疫グロブリン  $V_H$  ドメインは、i) 超可変領域 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3（前記 CDR 1 は、アミノ酸配列配列番号 1 を有し、前記 CDR 2 は、アミノ酸配列配列番号 2 を有し、前記 CDR 3 は、アミノ酸配列配列番号 3 を有する）又は ii) 超可変領域 CDR 1-x、CDR 2-x 及び CDR 3-x（前記 CDR 1-x は、アミノ酸配列配列番号 11 を有し、前記 CDR 2-x は、アミノ酸配列配列番号 12 を有し、前記 CDR 3-x は、アミノ酸配列配列番号 13 を有する）を含み、b) 免疫グロブリン  $V_L$  ドメインは、超可変領域 CDR 1'、CDR 2' 及び CDR 3'（前記 CDR 1' は、アミノ酸配列配列番号 4 を有し、前記 CDR 2' は、アミノ酸配列配列番号 5 を有し、前記 CDR 3' は、アミノ酸配列配列番号 6 を有する）を含む。

20

**【0120】**

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、少なくとも1つの免疫グロブリン  $V_H$  ドメイン及び少なくとも1つの免疫グロブリン  $V_L$  ドメインを含み、a) 少なくとも1つの免疫グロブリン  $V_H$  ドメインは、超可変領域 CDR 1、CDR 2 及び CDR 3 を順に含み、前記 CDR 1 は、アミノ酸配列配列番号 1 を有し、前記 CDR 2 は、アミノ酸配列配列番号 2 を有し、前記 CDR 3 は、アミノ酸配列配列番号 3 を有し、b) 少なくとも1つの免疫グロブリン  $V_L$  ドメインは、超可変領域 CDR 1'、CDR 2' 及び CDR 3' を順に含み、前記 CDR 1' は、アミノ酸配列配列番号 4 を有し、前記 CDR 2' は、アミノ酸配列配列番号 5 を有し、前記 CDR 3' は、アミノ酸配列配列番号 6 を有する。

30

**【0121】**

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、少なくとも1つの免疫グロブリン  $V_H$  ドメイン及び少なくとも1つの免疫グロブリン  $V_L$  ドメインを含み、a) 少なくとも1つの免疫グロブリン  $V_H$  ドメインは、超可変領域 CDR 1-x、CDR 2-x 及び CDR 3-x を順に含み、前記 CDR 1-x は、アミノ酸配列配列番号 11 を有し、前記 CDR 2-x は、アミノ酸配列配列番号 12 を有し、前記 CDR 3-x は、アミノ酸配列配列番号 13 を有し、b) 少なくとも1つの免疫グロブリン  $V_L$  ドメインは、超可変領域 CDR 1'、CDR 2' 及び CDR 3' を順に含み、前記 CDR 1' は、アミノ酸配列配列番号 4 を有し、前記 CDR 2' は、アミノ酸配列配列番号 5 を有し、前記 CDR 3' は、アミノ酸配列配列番号 6 を有する。

40

**【0122】**

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子

50

(例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)は、以下を含む。a) 配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(V<sub>H</sub>)、b) 配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン(V<sub>L</sub>)、c) 配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリンV<sub>H</sub>ドメイン及び配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリンV<sub>L</sub>ドメイン、d) 配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV<sub>H</sub>ドメイン、e) 配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV<sub>L</sub>ドメイン、f) 配列番号11、配列番号12及び配列番号13として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV<sub>H</sub>ドメイン、g) 配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV<sub>H</sub>ドメイン並びに配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV<sub>L</sub>ドメイン、又はh) 配列番号11、配列番号12及び配列番号13として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV<sub>H</sub>ドメイン並びに配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV<sub>L</sub>ドメイン

#### 【0123】

容易に参照できるように、Kabatの定義に基づき、X線解析により決定され、Chothia及び共同研究者のアプローチを用いた、セクキヌマブモノクローナル抗体の超可変領域のアミノ酸配列を下記の表4に示す。

#### 【0124】

#### 【表4】

| 軽鎖     |            |                                                        |
|--------|------------|--------------------------------------------------------|
| CDR1'  | Kabat      | R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (配列番号4)                        |
|        | Chothia/X線 | R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (配列番号4)                        |
| CDR2'  | Kabat      | G-A-S-S-R-A-T (配列番号5)                                  |
|        | Chothia/X線 | G-A-S-S-R-A-T (配列番号5)                                  |
| CDR3'  | Kabat      | Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (配列番号6)                              |
|        | Chothia/X線 | Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (配列番号6)                              |
| 重鎖     |            |                                                        |
| CDR1   | Kabat      | N-Y-W-M-N (配列番号1)                                      |
| CDR1-x | Chothia/X線 | G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N (配列番号11)                           |
| CDR2   | Kabat      | A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G (配列番号2)              |
| CDR2-x | Chothia/X線 | A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (配列番号12)                         |
| CDR3   | Kabat      | D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L (配列番号3)            |
| CDR3-x | Chothia/X線 | C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G (配列番号13) |

表4:セクキヌマブモノクローナル抗体の超可変領域のアミノ酸配列。肉太で強調したアミノ酸は、CDRループの部分であり、一方、常体で示したものは、抗体フレームワークの部分である。

#### 【0125】

好ましい実施形態において、重及び軽鎖の両方の可変ドメインは、ヒト由来のもの、例えば、配列番号10(=軽鎖の可変ドメイン、すなわち、配列番号10のアミノ酸1~109)及び配列番号8(=重鎖の可変ドメイン、すなわち、配列番号8のアミノ酸1~127)に示すセクキヌマブ抗体のものである。定常領域ドメインも好ましくは、例えば、「Sequences of Proteins of Immunological Interest」、Kabat E.A.ら、US Department of Health and Human Services、Public Health Service、National Institute of Healthに記載されている適切なヒト定常領域ドメインを含む。

#### 【0126】

いくつかの実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子(例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)は、配列番号10の可変軽ドメインを含む。他の実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子(例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)は、配列番号8の可変重ドメインを含む。他の実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子(例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)は、配列番号10の可変軽ドメイ

ン及び配列番号8の可変重ドメインを含む。いくつかの実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、配列番号10の3つのCDRを含む。他の実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、配列番号8の3つのCDRを含む。他の実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、配列番号10の3つのCDR及び配列番号8の3つのCDRを含む。Ch o t h i a及びK a b a t定義の両方に従う配列番号8及び配列番号10のCDRは、表4に見い出すことができる。

10

#### 【0127】

いくつかの実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、配列番号15の軽ドメインを含む。他の実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、配列番号17の重ドメインを含む。他の実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、配列番号15の軽ドメイン及び配列番号17の重ドメインを含む。いくつかの実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、配列番号15の3つのCDRを含む。他の実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、配列番号17の3つのCDRを含む。他の実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、配列番号15の3つのCDR及び配列番号17の3つのCDRを含む。Ch o t h i a及びK a b a t定義の両方に従う配列番号15及び配列番号17のCDRは、表4に見い出すことができる。

20

#### 【0128】

超可変領域は、好ましくはヒト由来のものであるが、あらゆる種類のフレームワーク領域と会合させることができる。適切なフレームワーク領域は、Kabat E.A.ら、前出に記載されている。好ましい重鎖フレームワークは、ヒト重鎖フレームワーク、例えば、セクキヌマブ抗体の重鎖フレームワークである。それは、順に、例えば、FR1（配列番号8のアミノ酸1～30）、FR2（配列番号8のアミノ酸36～49）、FR3（配列番号8のアミノ酸67～98）及びFR4（配列番号8のアミノ酸117～127）領域からなる。X線解析によるセクキヌマブの確定超可変領域を考慮に入れると、他の好ましい重鎖フレームワークは、順に、FR1-x（配列番号8のアミノ酸1～25）、FR2-x（配列番号8のアミノ酸36～49）、FR3-x（配列番号8のアミノ酸61～95）及びFR4（配列番号8のアミノ酸119～127）領域からなる。同様に、軽鎖フレームワークは、順に、FR1'（配列番号10のアミノ酸1～23）、FR2'（配列番号10のアミノ酸36～50）、FR3'（配列番号10のアミノ酸58～89）及びFR4'（配列番号10のアミノ酸99～109）領域からなる。

30

40

#### 【0129】

1つの実施形態において、I L-17アンタゴニスト、例えば、I L-17結合性分子（例えば、I L-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、少なくともa）順に超可変領域CDR1、CDR2及びCDR3を含む可変ドメイン並びにヒト重鎖の定常部又はその断片を含む免疫グロブリン重鎖又はその断片（前記CDR1は、アミノ酸配列配列番号1を有し、前記CDR2は、アミノ酸配列配列番号2を有し、前記CDR3は、アミノ酸配列配列番号3を有する）、並びにb）順に超可変領域CDR1'、CDR2'及びCDR3'を含む可変ドメイン並びにヒト軽鎖の定常部又はその断片を

50

含む免疫グロブリン軽鎖又はその断片（前記CDR1'は、アミノ酸配列配列番号4を有し、前記CDR2'は、アミノ酸配列配列番号5を有し、前記CDR3'は、アミノ酸配列配列番号6を有する）を含むヒトIL-17抗体から選択される。

#### 【0130】

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、a）順に超可変領域CDR1、CDR2及びCDR3を含む第1のドメイン（前記CDR1は、アミノ酸配列配列番号1を有し、前記CDR2は、アミノ酸配列配列番号2を有し、前記CDR3は、アミノ酸配列配列番号3を有する）、並びにb）超可変領域CDR1'、CDR2'及びCDR3'を含む第2のドメイン（前記CDR1'は、アミノ酸配列配列番号4を有し、前記CDR2'は、アミノ酸配列配列番号5を有し、前記CDR3'は、アミノ酸配列配列番号6を有する）、並びにc）第1のドメインのN末端及び第2のドメインのC末端又は第1のドメインのC末端及び第2のドメインのN末端に結合しているペプチドリンカーを含む抗原結合部位を含む単鎖結合性分子から選択される。

#### 【0131】

或いは、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、順にa）超可変領域CDR1（配列番号1）、CDR2（配列番号2）及びCDR3（配列番号3）又はb）超可変領域CDR1<sub>i</sub>、CDR2<sub>i</sub>、CDR3<sub>i</sub>を含む少なくとも1つの免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（V<sub>H</sub>）を含む少なくとも1つの抗原結合部位を含んでもよく、前記超可変領域CDR1<sub>i</sub>は、配列番号1に示すようにCDR1の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域CDR2<sub>i</sub>は、配列番号2に示すようにCDR2の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域CDR3<sub>i</sub>は、配列番号3に示すようにCDR3の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記IL-17結合性分子は、前記分子の約50 nM以下、約20 nM以下、約10 nM以下、約5 nM以下、約2 nM以下又はより好ましくは約1 nM以下の濃度で約1 nM（= 30 ng/ml）ヒトIL-17の活性を50%阻害することができ、前記阻害活性は、ヒト皮膚線維芽細胞におけるhu-IL-17により誘導されるIL-6の産生に基づいて測定する。

#### 【0132】

同様に、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、順にa）超可変領域CDR1-x（配列番号11）、CDR2-x（配列番号12）及びCDR3-x（配列番号13）又はb）超可変領域CDR1<sub>i</sub>-x、CDR2<sub>i</sub>-x、CDR3<sub>i</sub>-xを含む少なくとも1つの免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（V<sub>H</sub>）を含む少なくとも1つの抗原結合部位を含んでもよく、前記超可変領域CDR1<sub>i</sub>-xは、配列番号11に示すようにCDR1-xの超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域CDR2<sub>i</sub>-xは、配列番号12に示すようにCDR2-xの超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域CDR3<sub>i</sub>-xは、配列番号13に示すようにCDR3-xの超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記IL-17結合性分子は、前記分子の約50 nM以下、約20 nM以下、約10 nM以下、約5 nM以下、約2 nM以下又はより好ましくは約1 nM以下の濃度で1 nM（= 30 ng/ml）ヒトIL-17の活性を50%阻害することができ、前記阻害活性は、ヒト皮膚線維芽細胞におけるhu-IL-17により誘導されるIL-6の産生に基づいて測定する。

#### 【0133】

同様に、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、順にa）超可変領域CDR'1（配列番号4）、CDR'2（配列番号5）及びCDR'3（配列番号6）又はb）超可変領域CDR1'<sub>i</sub>、CDR2'<sub>i</sub>、CDR3'<sub>i</sub>を含む少なくとも1つの免疫グ

ロブリン軽鎖可変ドメイン ( $V_L$ ) を含む少なくとも1つの抗原結合部位を含んでいてもよく、前記超可変領域  $CDR'1_i$  は、配列番号4に示すように  $CDR'1$  の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域  $CDR'2_i$  は、配列番号5に示すように  $CDR'2$  の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域  $CDR'3_i$  は、配列番号6に示すように  $CDR'3$  の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記  $IL-17$  結合性分子は、前記分子の約50 nM以下、約20 nM以下、約10 nM以下、約5 nM以下、約2 nM以下又はより好ましくは約1 nM以下の濃度で1 nM (= 30 ng/ml) ヒト  $IL-17$  の活性を50%阻害することができ、前記阻害活性は、ヒト皮膚線維芽細胞における  $hu-IL-17$  により誘導される  $IL-6$  の産生に基づいて測定する。

10

#### 【0134】

或いは、 $IL-17$  アンタゴニスト、例えば、 $IL-17$  結合性分子（例えば、 $IL-17$  抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、重 ( $V_H$ ) 及び軽鎖 ( $V_L$ ) 可変ドメインの両方を含んでいてもよく、前記  $IL-17$  結合性分子は、a) 順に超可変領域  $CDR1$  (配列番号1)、 $CDR2$  (配列番号2) 及び  $CDR3$  (配列番号) を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン ( $V_H$ ) 並びに順に超可変領域  $CDR1'$  (配列番号4)、 $CDR2'$  (配列番号5) 及び  $CDR3'$  (配列番号6) を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン ( $V_L$ )、又はb) 順に超可変領域  $CDR1_i$ 、 $CDR2_i$  及び  $CDR3_i$  を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン ( $V_H$ ) (前記超可変領域  $CDR1_i$  は、配列番号1に示すように  $CDR1$  の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域  $CDR2_i$  は、配列番号2に示すように  $CDR2$  の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域  $CDR3_i$  は、配列番号3に示すように  $CDR3$  の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なる) 並びに順に超可変領域  $CDR1'_i$ 、 $CDR2'_i$ 、 $CDR3'_i$  を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン ( $V_L$ ) (前記超可変領域  $CDR'1_i$  は、配列番号4に示すように  $CDR'1$  の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域  $CDR'2_i$  は、配列番号5に示すように  $CDR'2$  の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域  $CDR'3_i$  は、配列番号6に示すように  $CDR'3$  の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なる) を含む少なくとも1つの抗原結合部位を有し、前記  $IL-17$  結合性分子は、前記分子の約50 nM以下、約20 nM以下、約10 nM以下、約5 nM以下、約2 nM以下又はより好ましくは約1 nM以下の濃度で1 nM (= 30 ng/ml) ヒト  $IL-17$  の活性を50%阻害することができ、前記阻害活性は、ヒト皮膚線維芽細胞における  $hu-IL-17$  により誘導される  $IL-6$  の産生に基づいて測定する。

20

30

#### 【0135】

或いは、 $IL-17$  アンタゴニスト、例えば、 $IL-17$  結合性分子（例えば、 $IL-17$  抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、重 ( $V_H$ ) 及び軽鎖 ( $V_L$ ) 可変ドメインの両方を含んでいてもよく、前記  $IL-17$  結合性分子は、a) 順に超可変領域  $CDR1-x$  (配列番号11)、 $CDR2-x$  (配列番号12) 及び  $CDR3-x$  (配列番号13) を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン ( $V_H$ ) 並びに順に超可変領域  $CDR1'$  (配列番号4)、 $CDR2'$  (配列番号5) 及び  $CDR3'$  (配列番号6) を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン ( $V_L$ )、又はb) 順に超可変領域  $CDR1_i-x$ 、 $CDR2_i-x$  及び  $CDR3_i-x$  を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン ( $V_H$ ) (前記超可変領域  $CDR1_i-x$  は、配列番号11に示すように  $CDR1-x$  の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域  $CDR2_i-x$  は、配列番号12に示すように  $CDR2-x$  の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域  $CDR3_i-x$  は、配列番号13に示すように  $CDR3-x$  の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なる) 並びに順に超可変領域  $CDR1'_i$ 、 $CDR2'_i$ 、 $CDR3'_i$  を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン

40

50

(V<sub>L</sub>) (前記超可変領域CDR' 1<sub>i</sub>は、配列番号4に示すようにCDR' 1の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域CDR' 2<sub>i</sub>は、配列番号5に示すようにCDR' 2の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なり、前記超可変領域CDR' 3<sub>i</sub>は、配列番号6に示すようにCDR' 3の超可変領域と3、好ましくは2、より好ましくは1アミノ酸異なる)を含む少なくとも1つの抗原結合部位を含み、前記IL-17結合性分子は、前記分子の約50 nM以下、約20 nM以下、約10 nM以下、約5 nM以下、約2 nM以下又はより好ましくは約1 nM以下の濃度で1 nM (= 30 ng/ml) ヒトIL-17の活性を50%阻害することができ、前記阻害活性は、ヒト皮膚線維芽細胞におけるhu-IL-17により誘導されるIL-6の産生に基づいて測定する。

10

**【0136】**

本明細書で開示したヒトIL-17抗体は、配列番号17として示されているものと実質的に同じである重鎖及び配列番号15として示されているものと実質的に同じである軽鎖を含み得る。本明細書で開示したヒトIL-17抗体は、配列番号17を含む重鎖及び配列番号15を含む軽鎖を含み得る。

**【0137】**

本明細書で開示したヒトIL-17抗体は、a) 配列番号8に示されているものと実質的に同じアミノ酸配列を有する可変ドメイン及びヒト重鎖の定常部を含む1つの重鎖並びにb) 配列番号10に示されているものと実質的に同じアミノ酸配列を有する可変ドメイン及びヒト軽鎖の定常部を含む1つの軽鎖を含み得る。

20

**【0138】**

IL-17のその受容体への結合の阻害は、国際公開第2006/013107号に記載されているようなアッセイを含む様々なアッセイで好都合に試験することができる。「同程度に」という用語は、参照及び同等の分子が、本明細書で参照したアッセイ（国際公開第2006/013107号の実施例1参照）の1つにおいて、統計的根拠に基づいて本質的に同じIL-17阻害活性を示すことを意味する。例えば、本明細書で開示したIL-17結合性分子は、国際公開第2006/013107号の実施例1に記載されているようにアッセイしたとき、対応する参照分子のIC<sub>50</sub>と好ましくは実質的に同じ、その約10 nM、より好ましくは約9、8、7、6、5、4、3、2又は約1 nM以下であるヒト皮膚線維芽細胞におけるヒトIL-17により誘導されるIL-6の産生に対するヒトIL-17の阻害に関するIC<sub>50</sub>sを一般的に有する。或いは、用いるアッセイは、可溶性IL-17受容体（例えば、国際公開第2006/013107号の実施例1のヒトIL-17R/Fc構成体）及び本開示のIL-17結合性分子によるIL-17の結合の競合的阻害のアッセイであり得る。

30

**【0139】**

本開示は、CDR1、CDR2、CDR3、CDR1-x、CDR2-x、CDR3-x、CDR1'、CDR2'若しくはCDR3'又はフレームワークのアミノ酸残基の1つ又は複数、一般的に少数（例えば1~4）のものが、対応するDNA配列の例えば、突然変異、例えば、部位特異的突然変異誘発により変化しているIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）も含む。本開示は、そのような変化したIL-17結合性分子をコードするDNA配列を含む。特に、本開示は、CDR1'又はCDR2'の1つ又は複数の残基が配列番号4（CDR1'について）及び配列番号5（CDR2'について）に示されている残基から変化したIL-17結合性分子を含む。

40

**【0140】**

本開示はまた、ヒトIL-17に対する結合特異性を有するIL-17結合性分子、特にIL-17のその受容体への結合を阻害することができるIL-17抗体及び前記分子の約50 nM以下、約20 nM以下、約10 nM以下、約5 nM以下、約2 nM以下又はより好ましくは約1 nM以下の濃度で1 nM (= 30 ng/ml) ヒトIL-17の活性を50%阻害することができるIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分

50

子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）（前記阻害活性は、ヒト皮膚線維芽細胞におけるhu-IL-17により誘導されるIL-6の産生に基づいて測定する）を含む。

#### 【0141】

本開示は、治療上有効量のIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）をRAに罹患している対象、例えば、高リスクRA患者に投与するステップを含む、RAを治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、IL-17抗体、例えば、セクキヌマブは、Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129を含む成熟ヒトIL-17のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、IL-17抗体、例えば、セクキヌマブは、Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含む成熟ヒトIL-17のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、IL-17抗体、例えば、セクキヌマブは、2つの成熟ヒトIL-17鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープに結合し、前記エピトープは、1つの鎖上のLeu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及び他の鎖上のTyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含む。これらのエピトープを定義するのに用いた残基番号付けスキームは、1つが成熟タンパク質の最初のアミノ酸である残基（すなわち、23アミノ酸N末端シグナルペプチドを欠き、グリシンから始まるIL-17A）に基づいている。未熟IL-17Aの配列は、Swiss-ProtエントリーQ16552に示されている。

#### 【0142】

いくつかの実施形態において、IL-17抗体は、約100~200 pMの $K_D$ を有する。いくつかの実施形態において、IL-17抗体は、約0.67 nMヒトIL-17Aの生物活性のインビトロ中和に関して約0.4 nMの $IC_{50}$ を有する。いくつかの実施形態において、皮下（s.c.）投与されたIL-17抗体の絶対的生物学的利用能は、約60~約80%の範囲、例えば約76%を有する。いくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17受容体抗体）は、約4週間（例えば、約23~約30日、例えば、約30日）の消失半減期を有する。いくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17受容体抗体）は、約7~8日の $T_{max}$ を有する。

#### 【0143】

開示した方法、使用、医薬組成物、キット、アッセイ及び治療レジメンのいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストは、a) IL-17結合性分子又はIL-17受容体結合性分子、b) セクキヌマブ、c) Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129を含むIL-17のエピトープに結合するIL-17抗体、d) Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含むIL-17のエピトープに結合するIL-17抗体、e) 2つの成熟IL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープに結合するIL-17抗体（前記エピトープは、1つの鎖上のLeu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及び他の鎖上のTyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含む）、f) 2つの成熟IL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープに結合するIL-17抗体（前記エピトープは、1つの鎖上のLeu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及び他の鎖上のTyr43、Tyr44、Arg46、Ala

79、Asp80を含み、IL-17結合性分子は、約100~200 pMの $K_D$ を有し、IL-17結合性分子は、約4週間のインビボ半減期を有する)、並びにg) i) 配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン( $V_H$ )、i i) 配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン( $V_L$ )、i i i) 配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン及び配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン $V_L$ ドメイン、i v) 配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン、v) 配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_L$ ドメイン、v i) 配列番号11、配列番号12及び配列番号13として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン、v i i) 配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン及び配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_L$ ドメイン、並びにv i i i) 配列番号11、配列番号12及び配列番号13として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン及び配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_L$ ドメインからなる群から選択される抗体を含むIL-17抗体からなる群から選択される。

#### 【0144】

開示した方法、使用、キットなどで使用するための特に好ましいIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片)は、ヒト抗体、特に、国際公開第2006/013107号の実施例1及び2に記載されているセクキヌマブである。セクキヌマブ(AIN457)は、IgG1/カッパイソ型の組換え高親和性完全ヒトモノクローナル抗ヒトインターロイキン17A(IL-17A、IL-17)抗体である。セクキヌマブ(例えば、国際公開第2006/013107号及び国際公開第2007/117749号参照)は、IL-17に対する非常に高い親和性、すなわち、約100~200 pMの $K_D$ 及び約0.4 nMの約0.67 nMヒトIL-17Aの生物学的活性のインビトロ中和の $IC_{50}$ を有する。したがって、セクキヌマブは、約1:1のモル比で抗原を阻害する。この高い結合親和性のため、セクキヌマブ抗体が治療応用に特に適するものとなっている。さらに、セクキヌマブは、非常に長い半減期、すなわち、約4週間の半減期を有し、これは、各投与間に長期にわたる期間をおくことを可能にするものであり、関節リウマチ(RA)のような一生の慢性疾患を治療する場合に例外的特性であるということが確認された。

#### 【0145】

治療レジメン、治療の方法、医薬組成物及び使用

開示したIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片)は、炎症性関節炎(例えば、関節リウマチ(RA)、脊椎関節症、強直性脊椎炎及び乾癬性関節炎)の治療、予防又は改善に有用である。したがって、そのような分子は、関節炎及び構造的変化の徴候及び症状の変化を生じさせ、さらなる関節びらんを予防し、関節の構造等を改善するのに有用である。いくつかの実施形態において、炎症性関節炎を有する患者は、RA患者、例えば、高リスクRA患者である。

#### 【0146】

IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片)は、インビトロ、エクスピボで用いることができ、又は医薬組成物に混入し、例えば、高リスクRA患者におけるRAをインビボで治療し、改善し、又は予防するために個体(例えば、ヒト対象)に投与することができる。医薬組成物は、その意図した投与経路に適合するように処方するものとする(例えば、経口組成物は、一般的に不活性希釈剤又は可食性担体を含む)。投与経路の他の非

限定的な例としては、非経口（例えば、静脈内）、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（局所）、経粘膜及び直腸投与などがある。各意図した経路に適合する医薬組成物は、当技術分野で周知である。

#### 【0147】

IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）は、薬学的に許容される担体と混合した場合、医薬組成物として用いることができる。そのような組成物は、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）に加えて、担体、様々な希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤及び当技術分野で周知の他の物質を含んでいてもよい。担体の特性は、投与経路に依存する。

10

#### 【0148】

開示した方法に用いる医薬組成物は、特定の標的障害の治療のための追加の治療薬も含んでいてもよい。例えば、医薬組成物は、抗炎症薬も含んでいてもよい。そのような追加の因子／薬剤は、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）との相乗効果を産生するために又はIL-17結合性分子により引き起こされる副作用を最小限にするために医薬組成物に含めることができる。

#### 【0149】

本開示の医薬組成物は、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）が、他の薬学的に許容される担体に加えて、水溶液中にミセル、不溶性単層、液晶又はラメラ層として凝集した形で存在する脂質のような両親媒性物質と結合しているリポソームの形であってもよい。リポソーム製剤用の適切な脂質としては、制限なしに、モノグリセリド、ジグリセリド、スルファチド、リソレシチン、リン脂質、サポニン、胆汁酸などがある。

20

#### 【0150】

本開示の治療の方法、レジメン、使用などを実施するに際して、治療上有効量のIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）を対象、例えば、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与する。IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）は、本開示の方法により単独で、又は例えば、炎症に対する追加の療法と併用するなど、他の療法と併用して、投与することができる。1つ又は複数の薬剤と併用投与する場合、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）は、他の薬剤と同時又は連続して投与することができる。連続して投与する場合、主治医がIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を他の薬剤と併用投与する適切な順序を決定する。

30

#### 【0151】

治療上有効量のIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）を経口投与する場合、結合剤は、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤又はエリキシル剤の形である。錠剤の形で投与する場合、本開示の医薬組成物は、ゼラチンなどの固体担体又は佐剤をさらに含んでいてもよい。液体の形で投与する場合、水、石油、落花生油（落花生アレルギーに関して注意を払う）などの動物又は植物由来の油、鉱油、ダイズ油又はゴマ油又は合成油などの液体担体を加えることができる。液体の形の医薬組成物は、生理食塩溶液、デキストロース若しくは他の糖溶液又はエチレングリコール、プロピレングリコール若しくはポリエチレングリコールなどのグリコールなどの成分をさらに含んでいてもよい。

40

#### 【0152】

治療上有効量のIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容

50

体結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片）を静脈内、皮膚又は皮下注射により投与する場合、I L-17 結合性分子は、発熱物質を含まず、非経口で許容できる溶液の形である。静脈内、皮膚又は皮下注射用の医薬組成物は、I L-17 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）に加えて、塩化ナトリウム、リンゲル、デキストロース、デキストロース塩化ナトリウム、乳酸加リンゲルなどの等張性賦形剤又は当技術分野で公知の他の賦形剤を含んでいてもよい。

#### 【0153】

開示した方法に用いる医薬組成物は、従来の方法で製造することができる。1つの実施形態において、医薬組成物は、好ましくは凍結乾燥体として提供する。即時投与のために、それを適切な水性担体、例えば、滅菌注射用水又は滅菌緩衝生理食塩水に溶解する。ボーラス注射ではなく注入による投与のためにより大きい容積の溶液を調製することが望ましいと考えられる場合、ヒト血清アルブミン又は患者自身のヘパリン加血液を調合時に生理食塩水に混入することが好都合であり得る。過剰なそのような生理的に不活性なタンパク質の存在により、注入溶液とともに用いられる容器及びチューブの壁上への吸着による抗体の損失が予防される。アルブミンを用いる場合、適切な濃度は、生理食塩溶液の0.5から4.5重量%である。他の製剤は、液体又は凍結乾燥製剤を含む。

#### 【0154】

適切な用量は、もちろん、例えば、用いられる特定のI L-17 アンタゴニスト、例えば、I L-17 結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はI L-17 受容体結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片）、宿主、投与方法並びに治療される状態の性質及び重症度並びに患者が受けた以前の治療の性質によって異なる。最終的には、担当医療提供者が個々の対象を治療するためのI L-17 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の量を決定する。いくつかの実施形態において、担当医療提供者は、低用量のI L-17 結合性分子を投与し、対象の反応を観察することができる。他の実施形態において、対象に投与するI L-17 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の初回用量（単数又は複数）は、高く、次いで、再発の徴候が発生するまで用量を下方調節する。対象にとって最適な治療効果が得られるまで、より高い用量のI L-17 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を投与することができ、その時点では一般的に用量をさらに増加させない。

#### 【0155】

I L-17 アンタゴニスト、例えば、I L-17 結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はI L-17 受容体結合性分子（例えば、I L-17 抗体若しくはその抗原結合断片）は、非経口的に、例えば、前肘若しくは他の末梢静脈に静脈内に、筋肉内に又は皮下に好都合に投与される。本開示の医薬組成物を用いる静脈内（i. v.）療法の継続期間は、治療される疾患の重症度並びに個々の患者の状態及び個人的反応によって異なる。本開示の医薬組成物を用いる皮下（s. c.）療法も考えられる。医療提供者は、本開示の医薬組成物を用いる、i. v. 又はs. c. 療法の適切な継続期間及び療法の施行の時期を決定する。

#### 【0156】

満足のいく結果（治療、予防、症状の発症の遅延）は、体重1キログラム当たり約0.05mgから約30mg、より通常、体重1キログラム当たり約0.1mgから約20mgの用量で得られると一般的に示されている。投与頻度は、ほぼ1日1回から約3ヵ月ごとに1回の範囲、例えば、約2週間ごとに1回から約12週間ごとに1回の範囲、例えば、4から8週間ごとに1回であり得る。投与頻度は、とりわけ、治療レジメンの相に依存する。

#### 【0157】

HERCEPTIN（商標）（トラスツズマブ）、RITUXAN（商標）（リツキシマブ）、SYNAGIS（商標）（パリビズマブ）等の製品を含め、抗体の医薬品の有効成分としての使用は、今や広範囲に及んでいる。抗体の医薬品等級への精製の技術は、当技術分野で周知である。抗体、例えば、I L-17 に対する抗体は、典型的に非経口投与

10

20

30

40

50

の準備が整った水性剤形で又は投与前に適切な希釈剤による再構成のための凍結乾燥体として処方される。開示した方法及び使用のいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17抗体、例えば、セクキヌマブは、凍結乾燥体として処方される。適切な凍結乾燥体制剤は、皮下投与を可能にするために小容積の液体（例えば、2ml以下）で再構成することができ、低レベルの抗体凝集を有する溶液を提供し得る。組成物は、少なくともその形成時に通常無菌性であるものとする。組成物は、通常非発熱性であり、例えば、1用量当たり1EU（エンドトキシン単位、標準的尺度）未満、好ましくは1用量当たり0.1EU未満であるものとする。組成物は、好ましくはグルテンを含まない。本明細書で開示した製剤において、抗体は、好ましくは製剤中の総タンパク質の少なくとも80重量%（例えば、少なくとも90%、95%、97%、98%、99%又はそれ以上）を占める。したがって、抗体は、精製された形である。

10

#### 【0158】

##### 凍結乾燥体

抗体の凍結乾燥の技術は、当技術分野で周知である。例えば、Rey & May (2004) Freeze-Drying/Lyophilization Of Pharmaceutical & Biological Products ISBN 0824748689、国際公開第92/15331号、米国特許出願第2008/0286280号、国際公開第03/041637号、国際公開第2008/116103号、国際公開第2008/029908号、国際公開第2007/074880号、国際公開第03/009817号及び国際公開第98/022136号を参照のこと。例えば、抗体製品SYNAGIS（商標）、REMICADE（商標）、RAPTIVA（商標）、SIMULECT（商標）、XOLAIR（商標）及びHERCEPTIN（商標）は、凍結乾燥体として供給される。これらの抗体は、様々な最終濃度に再構成され、例えば、SIMULECT（商標）は、4mg/ml抗体の濃度に再構成され、REMICADE（商標）は、10mg/mlの濃度に、HERCEPTIN（商標）は、21mg/mlに、SYNAGIS（商標）及びRAPTIVA（商標）は、100mg/mlに、XOLAIR（商標）は、125mg/mlに再構成される。

20

#### 【0159】

本開示の凍結乾燥体は、少なくとも約15mg/mlの抗IL-17抗体濃度を有する水性組成物となるように再構成することができる。抗体濃度は、約15mg/mlよりはるかに高い、例えば、>約15mg/ml、>約20mg/ml、>約25mg/ml、>約50mg/ml、>約75mg/ml、>約100mg/ml、>約125mg/ml、>約150mg/ml、>約300mg/ml又はより高いことがあり得る。

30

#### 【0160】

凍結乾燥体は、抗IL-17抗体に加えて、例えば、(i)糖、(ii)緩衝剤、(iii)界面活性剤及び(iv)安定化剤の1つ又は複数のものなどのさらなる成分を含み得る。そのようなさらなる成分(i)、(ii)及び(iii)のそれぞれの含有は、典型的であり、抗IL-17抗体の低い凝集を有する組成物をもたらし得る。成分(iv)の含有は、保存後の凝集をさらに低減することが示されたので、有利である。

#### 【0161】

存在する場合、成分(i)～(iv)は、保存（通常の条件下）及び再構成の後に活性であり、可溶性である形に抗IL-17抗体を維持するのに十分な凍結乾燥前濃度であるものとする。成分は、再構成後にも存在するものとする。

40

#### 【0162】

本発明とともに使用するための適切な糖は、単糖、二糖及び三糖を含むがこれらに限定されない。例えば、糖は、ショ糖、トレハロース、ラフィノース、マルトース、ソルビトール又はマンニトールであり得る。糖は、糖アルコール又はアミノ糖であり得る。ショ糖及びトレハロース（例えば、約175mM～約300mM、例えば、約175mM、約180mM、約185mM、約190mM、約195mM、約200mM、約225mM、約250mM、約275mM、約300mMの濃度）が特に有用である。

#### 【0163】

50

本発明とともに使用するための適切な緩衝剤は、ヒスチジン緩衝剤、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、コハク酸緩衝剤、酢酸緩衝剤又はトリス緩衝剤を含むがこれらに限定されない。ヒスチジン緩衝剤（例えば、約5 mM～約50 mM、例えば、約5 mM、約10 mM、約15 mM、約20 mM、約25 mM、約30 mM、約35 mM、約40 mM、約45 mM、約50 mMの濃度）が特に有用である。

#### 【0164】

本発明とともに使用するための適切な界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、イオン性界面活性剤及び両性イオン界面活性剤を含むがこれらに限定されない。本発明とともに使用するための典型的な界面活性剤は、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノカプリル酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン）、トリオレイン酸ソルビタン、グリセリン脂肪酸エステル（例えば、モノカプリル酸グリセリン、モノミリスチン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン）、ポリグリセリン脂肪酸エステル（例えば、モノステアリン酸デカグリセリル、ジステアリン酸デカグリセリル、モノリノール酸デカグリセリル）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン、トリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン）、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル（例えば、テトラステアリン酸ポリオキシエチレンソルビトール、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール）、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル（例えば、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、ジステアリン酸ポリエチレングリコール）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル）、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル（例えば、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロピルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル）、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル（例えば、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル）、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油（例えば、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油）、ポリオキシエチレン蜜ろう誘導体（例えば、ポリオキシエチレンソルビトール蜜ろう）、ポリオキシエチレンラノリン誘導体（例えば、ポリオキシエチレンラノリン）及びポリオキシエチレン脂肪酸アミド（例えば、ポリオキシエチレンステアリン酸アミド）、C10～C18アルキル硫酸塩（例えば、セチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイル硫酸ナトリウム）、平均2～4モルのエチレンオキシド単位の付加を有するポリオキシエチレンC10～C18アルキルエーテル硫酸塩（例えば、ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム）及びC1～C18アルキルスルホコハク酸エステル塩（例えば、ラウリルスルホコハク酸エステルナトリウム）並びにレシチン、グリセロリン脂質、スフィンゴリン脂質（例えば、スフィンゴミエリン）などの天然界面活性剤並びにC12～C18脂肪酸のスクロースエステルを含むが、これらに限定されない。組成物は、これらの界面活性剤の1つ又は複数を含み得る。好ましい界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えば、ポリソルベート20、40、60又は80である。ポリソルベート80（Tween 80）（例えば、約0.01%～約0.1%、例えば、約0.02%、約0.04%、約0.06%、約0.08%、約0.1%の濃度）が特に有用である。

#### 【0165】

凍結乾燥体は、抗体に加えて有効成分を含み得る。例えば、化学療法用化合物などのさらなる薬理作用のある物質を含んでいてもよい。例えば、メトトレキセートが含まれていてもよく、凍結乾燥体にメトトレキセートナトリウムを含めることは公知である。

#### 【0166】

凍結乾燥の前の水性抗体製剤のpHは、4.0～8.0の範囲にあり得、約5.5～約7.4の範囲内、例えば、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6、

10

20

30

40

50

約 6. 2、約 6. 4、約 6. 6、約 6. 7、約 6. 8、約 6. 9、約 7. 0、約 7. 1、約 7. 2、約 7. 3 及び約 7. 4 の pH が一般的である。

【0167】

約 25 mg、50 mg、75 mg、150 mg 又は 300 mg の抗 IL-17 抗体、好ましくは 75 mg ~ 150 mg（例えば、75 mg 又は 150 mg）の抗 IL-17 抗体を含む抗体凍結乾燥体を開示する。IL-17 抗体、例えば、セクキヌマブ、糖、緩衝剤及び界面活性剤を含む凍結乾燥体も開示する。組成物は、安定化剤も含み得る。

【0168】

(i) IL-17 抗体、例えば、セクキヌマブ、糖、緩衝剤、界面活性剤及び場合による安定化剤を含む水溶液を調製するステップと、(ii) 水溶液を凍結乾燥するステップとを含む、凍結乾燥体を調製する方法も開示する。

10

【0169】

再構成物

凍結乾燥体を患者に投与することができる前に、液体組成物（以後「再構成物」）を得るためにそれを液体再構成剤（例えば、水性液体）で再構成すべきである。

【0170】

凍結乾燥体は、種々の容積（例えば、0.25 ml、0.5 ml、1.0 ml、1.5 ml 等）の再構成剤（例えば、水性再構成剤、例えば、水）で再構成することができる。このステップにより、凍結乾燥体中の抗体及び他の成分が再溶解して、患者への注射に適する溶液を得ることができる。再構成に用いる水性物質の容積は、得られる医薬組成物中の抗体の濃度を決定し、投与経路も決定する可能性がある。凍結乾燥前の容積より少ない容積の再構成剤による再構成により、凍結乾燥の前よりも濃縮された組成物が得られる。上述のように、本発明の凍結乾燥体は、少なくとも約 75 mg/ml（又はより高い）の濃度の抗 IL-17 抗体を含む水性組成物が得られるように再構成することができ、再構成剤の容積は、それに応じて選択するものとする。

20

【0171】

本明細書で開示するのは、抗 IL-17 抗体を含む再構成物であり、再構成物は、少なくとも約 25 mg/ml、50 mg/ml、75 mg/ml、150 mg/ml 又は 300 mg/ml、好ましくは 75 mg/ml ~ 150 mg/ml（例えば、75 mg/ml 又は 150 mg/ml）の抗体濃度を有する。理想的には、IL-17 アンタゴニストの皮下投与を容易にするために、再構成物の容積は小さい、例えば、0.25 ~ 2.0 ml である。

30

【0172】

凍結乾燥抗体用の一般的な再構成剤は、保存剤の場合によって含む、滅菌水又は緩衝液などである。凍結乾燥体が緩衝剤を含む場合、再構成剤は、さらなる緩衝剤（凍結乾燥体の緩衝剤と同じ又は異なってもよい）を含んでいてもよく、又はそれよりもむしろ緩衝剤を含まなくてもよい（例えば、WFI、生理食塩液）。再構成物は、抗体との共送達を促進する、化学療法用化合物などの薬理作用のある物質を含み得る。

【0173】

存在する場合、上述の成分 (i) ~ (iv) は、使用時点に薬学的受容性を保持すると同時に、通常の保存条件下で再構成後に活性であり、可溶性である形に抗 IL-17 抗体を維持するのに十分な濃度であるものとする。

40

【0174】

抗体及び水に加えて、再構成物は、凍結乾燥体及び／又は再構成剤に由来するさらなる成分を含み得る。そのような成分は、緩衝剤、塩、安定化剤、グリセロール、アルコール、保存剤、界面活性剤等を含むが、これらに限定されない。そのような薬剤成分の十分な議論は、Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、ISBN: 0683306472で閲覧できる。

【0175】

IL-17 抗体、例えば、セクキヌマブ、糖、緩衝剤及び界面活性剤を含む再構成医薬

50

組成物を開示する。組成物は、安定化剤を含んでいてもよい。凍結乾燥体を水性再構成剤と混合するステップを含み、凍結乾燥体が I L-17 抗体、例えば、セクキヌマブ、糖、緩衝剤、界面活性剤及び場合による安定化剤を含む、再構成物を調製する方法も開示する。

【0176】

本明細書で開示するのは、治療上有効量の I L-17 アンタゴニストを高リスク R A 患者に投与するステップを含む、関節リウマチ (R A) を治療する方法である。

【0177】

また本明細書で開示するのは、a) 患者が高リスク R A 患者であることに基づいて治療を目的として患者を選択するステップと、b) 治療上有効量の I L-17 アンタゴニストを患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ (R A) を治療する方法である。

10

【0178】

本明細書で開示するのは、a) 患者からの試料を i. リウマチ因子 (R F)、抗シトルリン化タンパク質抗体 (A C P A)、又は R F 及び A C P A、並びに i i. C 反応性タンパク質 (C R P)、赤血球沈降速度 (E S R) 又は C R P 及び E S R の両方についてアッセイするステップと、b) その後、患者が R F +、A C P A +、又は R F + 及び A C P A + であり、且つ患者が高レベルの C R P、高 E S R、又は高レベルの C R P 及び高 E S R を有する場合に、I L-17 アンタゴニストを患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ (R A) を治療する方法である。

【0179】

20

本明細書で開示するのは、a) R F +、A C P A +、又は R F + 及び A C P A + の両方であり、且つ b) 高レベルの C R P、高 E S R、又は高レベルの C R P 及び高 E S R の両方を有することに基づいて治療を目的として患者を選択するという条件で、治療上有効量の I L-17 アンタゴニストを患者に投与するステップを含む、関節リウマチ (R A) を治療する方法である。いくつかの実施形態において、投与するステップは、a) I L-17 アンタゴニストを導入レジメン中に患者に投与するステップと、b) その後、I L-17 アンタゴニストを維持レジメン中に患者に投与するステップとを含む。

【0180】

本明細書で開示するのは、a) I L-17 アンタゴニストを約 10 m g / k g の用量で 3 回、高リスク R A 患者に投与するステップ (3 回の用量をそれぞれ隔週に送達する) と、b) その後、I L-17 アンタゴニストを約 75 m g ~ 約 150 m g で第 3 の静脈内用量の送達から 1 ヶ月目に始めて毎月患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ (R A) を治療する方法である。

30

【0181】

本明細書で開示するのは、a) i. 患者が R F +、A C P A +、又は R F + 及び A C P A + の両方であり、且つ i i. 患者が高レベルの C R P、高 E S R、又は高レベルの C R P 及び高 E S R の両方を有するという基準に基づいて R A を有する患者を選択するステップと、b) I L-17 アンタゴニストを約 10 m g / k g の用量で 3 回患者に投与するステップ (第 1 の用量をゼロ週目に送達し、第 2 の用量を 2 週目に送達し、第 3 の用量を 4 週目に送達する) と、c) その後、8 週目に始めて、月 2 回、月 1 回、2 ヶ月ごと又は 3 ヶ月ごとに、I L-17 アンタゴニストを約 75 m g ~ 約 150 m g で患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ (R A) を治療するための治療レジメンである。

40

【0182】

本明細書で開示するのは、I L-17 アンタゴニストを高リスク R A 患者に投与することを特徴とする、関節リウマチ (R A) を治療するのに用いる I L-17 アンタゴニストである。本明細書で開示するのは、患者が高リスク R A 患者であることに基づいて治療を目的として選択される患者に I L-17 アンタゴニストを投与することを特徴とする、関節リウマチ (R A) を治療するのに用いる I L-17 アンタゴニストである。

【0183】

本明細書で開示するのは、高リスク R A 患者を治療するのに用いる I L-17 アンタゴ

50

ニストである。いくつかの実施形態において、高リスクRA患者は、a) リウマチ因子 (RF+)、抗シトルリン化タンパク質抗体 (ACPA+) について血清反応陽性、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb) 高レベルのC反応性タンパク質 (CRP)、高赤血球沈降速度 (ESR) 又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有する。いくつかの実施形態において、hsCRPにより測定するとき、高レベルのCRPは、10mg/L以上である。いくつかの実施形態において、高ESRは、28mm/時以上である。

【0184】

本明細書で開示するのは、a) RF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb) 高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有することに基づいて治療を目的として患者を選択するという条件で、IL-17アンタゴニストを患者に投与することを特徴とする、関節リウマチ (RA) を治療するのに用いるIL-17アンタゴニストである。

10

【0185】

本明細書で開示するのは、IL-17アンタゴニストをa) 約10mg/kgの用量で3回、高リスクRA患者に投与し (3回の用量をそれぞれ隔週に送達する)、b) その後、第3の静脈内用量の送達から1ヵ月目に始めて、毎月約75mg~約150mgの用量で患者に投与することを特徴とする、関節リウマチ (RA) を治療するのに用いるIL-17アンタゴニストである。

【0186】

本明細書で開示するのは、a) 患者からの試料をi. リウマチ因子 (RF)、抗シトルリン化タンパク質抗体 (ACPA)、又はRF及びACPA、並びにii. C反応性タンパク質 (CRP)、赤血球沈降速度 (ESR) 又はCRP及びESRの両方についてアッセイし、b) 患者がRF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+であり、且つ患者が高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRを有する場合に、IL-17アンタゴニストを患者に投与することを特徴とする、関節リウマチ (RA) を治療するのに用いるIL-17アンタゴニストである。

20

【0187】

本明細書で開示するのは、IL-17アンタゴニストを高リスクRA患者に投与することを特徴とする、RAを治療するための薬剤の製造のためのIL-17アンタゴニストの使用である。

30

【0188】

本明細書で開示するのは、IL-17アンタゴニストを導入レジメン中とそれに続く維持レジメン中に高リスクRA患者に投与することを特徴とする、RAを治療するための薬剤の製造のためのIL-17アンタゴニストの使用である。

【0189】

本明細書で開示するのは、高リスクRA患者に投与する、IL-17アンタゴニストを有効成分として含む、RAを治療するための医薬組成物である。

【0190】

本明細書で開示するのは、導入レジメン中とそれに続く維持レジメン中に高リスクRA患者に投与する、IL-17アンタゴニストを有効成分として含む、RAを治療するための医薬組成物である。

40

【0191】

本明細書で開示するのは、a) 高リスクRA患者を選択するステップと、b) 0、2及び4週目に、IL-17アンタゴニストを約10mg/kgで患者に投与するステップと、c) その後、8週目に始めて月1回、IL-17アンタゴニストを約75mg~約150mgで患者に投与するステップとを含む、RAを治療するための治療レジメンである。

【0192】

本明細書で開示するのは、a) 導入レジメン中にIL-17結合性分子をそれを必要とする患者に投与して、約360µg/mlのIL-17結合性分子の平均最高血漿濃度 ( $C_{max}$ ) をもたらすステップと、b) その後、維持レジメン中に患者にIL-17結合性

50

分子を投与して、i) 約  $8 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～ 約  $30 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均定常状態トラフレベル及び／又は ii) 約  $331 \text{mg} \cdot \text{日}/\text{L}$  ～ 約  $1323 \text{mg} \cdot \text{日}/\text{L}$  の定常状態における平均 AUC タウをもたらしステップとを含む、RA 患者又は高リスク RA 患者を治療する方法である。

#### 【0193】

本明細書で開示するのは、IL-17 結合性分子を a) 導入レジメン中に患者に投与して、約  $360 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均最高血漿濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) をもたらし、b) その後、維持レジメン中に患者に投与して、i) 約  $8 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～ 約  $30 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均定常状態トラフレベル及び／又は ii) 約  $331 \text{mg} \cdot \text{日}/\text{L}$  ～ 約  $1323 \text{mg} \cdot \text{日}/\text{L}$  の定常状態における平均 AUC タウをもたらしことを特徴とする、RA 患者又は高リスク RA 患者を治療するのに用いる IL-17 結合性分子である。

10

#### 【0194】

本明細書で開示するのは、a) 導入レジメン中に IL-17 結合性分子をそれを必要とする患者に投与して、約  $401 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均最高血漿濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) をもたらしステップと、b) その後、維持レジメン中に患者に IL-17 結合性分子を投与して、i) 約  $9.4 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～ 約  $31 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均定常状態トラフレベル及び／又は ii) 約  $314 \text{mg} \cdot \text{日}/\text{L}$  ～ 約  $1256 \text{mg} \cdot \text{日}/\text{L}$  の定常状態における平均 AUC タウをもたらしステップとを含む、高リスク RA 患者を治療する方法である。

20

#### 【0195】

本明細書で開示するのは、IL-17 結合性分子を a) 導入レジメン中に患者に投与して、約  $401 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均最高血漿濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) をもたらし、b) その後、維持レジメン中に患者に投与して、i) 約  $9.4 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～ 約  $31 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均定常状態トラフレベル及び／又は ii) 約  $314 \text{mg} \cdot \text{日}/\text{L}$  ～ 約  $1256 \text{mg} \cdot \text{日}/\text{L}$  の定常状態における平均 AUC タウをもたらしことを特徴とする、乾癬を治療するのに用いる IL-17 結合性分子である。

#### 【0196】

いくつかの実施形態において、維持レジメンは、約  $9.4 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～ 約  $17.3 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均定常状態トラフレベルをもたらし。いくつかの実施形態において、維持は、約  $9.4 \mu\text{g}/\text{ml}$  又は約  $17.3 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均定常状態トラフレベルをもたらし。いくつかの実施形態において、導入レジメンは、隔週の IL-17 結合性分子の静脈内投与を含む。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、IL-17 結合性分子の月 1 回の皮下投与を含む。

30

#### 【0197】

本明細書で開示するのは、a) RF+、ACPA+、又は RF+ 及び ACPA+ の両方であり、且つ b) 高レベルの CRP、高 ESR、又は高レベルの CRP 及び高 ESR の両方を有することに基づいて治療を目的として患者を選択するという条件で、RA を治療するための薬剤の調製における IL-17 アンタゴニストである。

#### 【0198】

本明細書で開示するのは、a) RF+、ACPA+、又は RF+ 及び ACPA+ の両方であり、且つ b) 高レベルの CRP、高 ESR、又は高レベルの CRP 及び高 ESR の両方を有すると特徴づけられる患者における RA の治療のための薬剤の製造のための IL-17 アンタゴニストであり、薬剤は、容器を含み、各容器が単位用量当たり少なくとも約  $75 \text{mg}$  ～ 約  $150 \text{mg}$  の IL-17 アンタゴニストの送達を可能にするのに十分な量の IL-17 アンタゴニストを有するように処方される。

40

#### 【0199】

本明細書で開示するのは、a) RF+、ACPA+、又は RF+ 及び ACPA+ の両方であり、且つ b) 高レベルの CRP、高 ESR、又は高レベルの CRP 及び高 ESR の両方を有すると特徴づけられる患者における RA の治療のための薬剤の製造のための IL-

50

IL-17アンタゴニストであり、薬剤は、容器を含み、各容器が単位用量当たり少なくとも約10mg/kgの送達を可能にするのに十分な量のIL-17アンタゴニストを有するように処方される。

【0200】

本明細書で開示するのは、a) RF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb) 高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有すると特徴づけられる患者におけるRAの治療のための薬剤の製造のためのIL-17アンタゴニストであり、薬剤は、単位用量当たり約10mg/kgの静脈内送達を可能にする用量で処方される。

【0201】

本明細書で開示するのは、a) RF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb) 高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有すると特徴づけられる患者におけるRAの治療のための薬剤の製造のためのIL-17アンタゴニストであり、薬剤は、単位用量当たり約75mg～約150mgのIL-17アンタゴニストの皮下送達を可能にする用量で処方される。

【0202】

本明細書で開示するのは、i. 患者がRF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つii. 患者が高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有するかどうかを確定するステップを含む、RAの治療を目的として患者を選択するためのインビトロ試験方法である。開示したインビトロ試験方法のいくつかの実施形態において、患者は、次のレジメン、すなわち、a) IL-17アンタゴニストを約10mg/kgの用量で3回患者に投与するものであり、第1の用量をゼロ週目に送達し、第2の用量を2週目に送達し、第3の用量を4週目に送達することと、a) その後、8週目に始めて、月2回、月1回、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとに、IL-17アンタゴニストを約75mg～約150mgで患者に投与することとに対して改善された治療反応を有する。

【0203】

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、高リスクRA患者は、a) リウマチ因子(RF+)、抗シトルリン化タンパク質抗体(ACPA+)について血清反応陽性、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb) 高レベルのC反応性タンパク質(CRP)、高赤血球沈降速度(ESR)又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有する。いくつかの実施形態において、hsCRPにより測定するとき、高レベルのCRPは、10mg/L以上である。いくつかの実施形態において、高ESRは、28mm/時以上である。

【0204】

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、投与するステップは、前記患者にIL-17アンタゴニストを約10mg/kgの用量で3回、静脈内投与するステップを含み、前記用量のそれぞれを隔週に投与する。いくつかの実施形態において、投与するステップは、前記患者にIL-17アンタゴニストを約75mg～約150mgの用量で皮下投与するステップを含み、前記用量のそれぞれを月1回投与する。いくつかの実施形態において、投与するステップは、a) IL-17アンタゴニストを導入レジメン中に高リスクRA患者に投与するステップと、b) その後、IL-17アンタゴニストを維持レジメン中に患者に投与するステップとを含む。

【0205】

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、導入レジメンは、IL-17アンタゴニストを約10mg/kgの用量で3回患者に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、約10mg/kgの第1の用量をゼロ週目に送達し、約10mg/kgの第2の用量を2週目に送達し、約10mg/kgの第3の用量を4週目に送達する。

【0206】

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、維持レジメンは、IL-17アンタゴニストを約75mg～約300mgで患者に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、月2回、月1回、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとにIL-17アンタゴニストを約75mg～約300mgで患者に皮下投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、8週目に始めて、月2回、月1回、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとに、IL-17アンタゴニストを約75mg～約150mgで患者に皮下投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、8週目に始めて、月1回、IL-17アンタゴニストを約75mg又は約150mgで患者に皮下投与するステップを含む。

**【0207】**

10

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストを投与する前に、患者は、免疫抑制薬、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）、疼痛管理薬、ステロイド、非ステロイド抗炎症薬（NSAID）、サイトカインアンタゴニスト、骨同化作用薬、骨抗吸収薬及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも1つの抗リウマチ薬を投与するステップを含む以前のRA治療を受けた。いくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストを投与する前に、患者は、DMARD、TNFアルファアンタゴニスト又はメトトレキセートによる治療に対して不十分な反応を示した、不成功を示した又は不耐性であった。

**【0208】**

20

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、免疫抑制薬、DMARD、疼痛管理薬、ステロイド、NSAID、サイトカインアンタゴニスト、骨同化作用薬、骨抗吸収薬及びそれらの組合せからなる群から選択される治療上有効量の少なくとも1つの抗リウマチ薬を患者にさらに投与する。

**【0209】**

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストを約10mg/kgの用量で3回投与し、前記用量のそれぞれを隔週に投与する。いくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストを約75mg～約300mgの用量で投与し、前記用量のそれぞれを月1回投与する。

**【0210】**

30

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストを導入レジメン中に患者に投与し、その後、維持レジメン中に患者に投与する。いくつかの実施形態において、導入レジメンは、IL-17アンタゴニストを約10mg/kgの用量で3回患者に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、約10mg/kgの第1の用量をゼロ週目に送達し、約10mg/kgの第2の用量を2週目に送達し、約10mg/kgの第3の用量を4週目に送達する。

**【0211】**

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、維持レジメンは、IL-17アンタゴニストを約75mg～約300mgで患者に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、月2回、月1回、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとにIL-17アンタゴニストを約75mg～約300mgで患者に皮下投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、8週目に始めて、月2回、月1回、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとに、IL-17アンタゴニストを約75mg～約150mgで患者に皮下投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、8週目に始めて、月1回、IL-17アンタゴニストを約75mg又は約150mgで患者に皮下投与するステップを含む。

40

**【0212】**

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、高リスクRA患者は、a) リウマチ因子（RF+）、抗シトルリン化タンパク質抗体（ACPA+）について血清反応陽性、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb) 高レベルのC反応性タンパク質（CRP）、高赤血球沈降速度（ESR）又は高レベルの

50

C R P 及び高 E S R の両方を有する。

【0213】

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、導入レジメンは、10週間の期間にわたり $80\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えるIL-17結合性分子のトラフレベルを維持する。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、約 $8\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約 $17\mu\text{g}/\text{ml}$ のIL-17結合性分子の平均定常状態トラフレベルをもたらす。いくつかの実施形態において、維持は、約 $8\mu\text{g}/\text{ml}$ 又は約 $17\mu\text{g}/\text{ml}$ のIL-17結合性分子の平均定常状態トラフレベルをもたらす。

【0214】

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストは、IL-17結合性分子又はIL-17受容体結合性分子である。いくつかの実施形態において、IL-17結合性分子又はIL-17受容体結合性分子は、a) セクキヌマブ、b) Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129を含むIL-17のエピトープに結合するIL-17抗体、c) Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含むIL-17のエピトープに結合するIL-17抗体、d) 2つの成熟IL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープに結合するIL-17抗体（前記エピトープは、1つの鎖上のLeu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及び他の鎖上のTyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含む）、e) 2つの成熟IL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープに結合するIL-17抗体（前記エピトープは、1つの鎖上のLeu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及び他の鎖上のTyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含み、IL-17結合性分子は、約100～200pMの $K_D$ を有し、IL-17結合性分子は、約4週間のインビボ半減期を有する）、並びにf) i) 配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（ $V_H$ ）、ii) 配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（ $V_L$ ）、iii) 配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン及び配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン $V_L$ ドメイン、iv) 配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン、v) 配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_L$ ドメイン、vi) 配列番号11、配列番号12及び配列番号13として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン、vii) 配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_H$ ドメイン及び配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリン $V_L$ ドメインからなる群から選択されるIL-17抗体からなる群から選択されるIL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体）である。

【0215】

開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンの好ましい実施形態において、IL-17結合性分子は、ヒト抗体である。開示した方法、キット、使用、医薬組成物及びレジメンのより好ましい実施形態において、IL-17結合性分子は、セクキヌマブである。

【0216】

本明細書で用いているように、「[指定の用量]の送達を可能にするのに十分な量のIL-17アンタゴニストを有する容器」という語句は、所定の容器（例えば、バイアル、

10

20

30

40

50

ペン、注射器)が所望の用量を供給するために用いることができる I L-17 アntagオニスト (例えば、医薬組成物の一部としての)の容積をその中に配分したことを指すために用いる。例として、所望の用量が 75 mg である場合、臨床医は、37.5 mg/ml の濃度を有する I L-17 抗体製剤を含む容器からの 2 ml を、75 mg/ml の濃度を有する I L-17 抗体製剤を含む容器からの 1 ml を、150 mg/ml の濃度を有する I L-17 抗体製剤を含む容器からの 0.5 ml を用いることができる等である。そのような各場合に、これらの容器は、所望の 75 mg の用量の送達を可能にするのに十分な量の I L-17 アntagオニストを有する。

#### 【0217】

本明細書で用いているように、「[指定の用量]の[投与経路]送達を可能にする用量で処方された」という語句は、指定の投与経路 (例えば、s.c. 又は i.v.) により所望の用量の I L-17 アntagオニスト、例えば、I L-17 抗体、例えば、セクキヌマブを供給するために所定の医薬組成物を用いることができることを指すために用いる。例として、所望の皮下用量が 75 mg である場合、臨床医は、37.5 mg/ml の濃度を有する I L-17 抗体製剤の 2 ml を、75 mg/ml の濃度を有する I L-17 抗体製剤の 1 ml を、150 mg/ml の濃度を有する I L-17 抗体製剤の 0.5 ml を用いることができる等である。そのような各場合に、これらの I L-17 抗体製剤は、I L-17 抗体の皮下送達を可能にするのに十分に高い濃度である。皮下送達は、典型的に約 2 ml 未満の容積、好ましくは約 1 ml 以下の容積の送達を必要とする。

#### 【0218】

いくつかの実施形態において、導入レジメンは、I L-17 アntagオニスト (例えば、セクキヌマブ)、例えば、セクキヌマブの 1、2、3、4、5、6 又はそれ以上の回数の i.v. 用量、好ましくは毎週、隔週、3 週ごと又は 4 週ごと (毎月) に送達されるセクキヌマブの 1、2 又は 3 (最も好ましくは 3) 回の用量の投与を含む。いくつかの実施形態において、導入レジメンは、I L-17 アntagオニスト (例えば、セクキヌマブ)、例えば、セクキヌマブの 10 mg/kg、i.v. の投与を含む。

#### 【0219】

いくつかの実施形態において、I L-17 アntagオニスト (例えば、セクキヌマブ) の導入用量は、隔週、すなわちゼロ週目 (例えば、1 日目)、2 週目 (例えば、約 15 日目) 及び 4 週目 (例えば、約 29 日目) に 3 回の i.v. 注入 (例えば、10 mg/kg) として投与することができる。いくつかの実施形態において、導入用量は、3 週ごと、すなわちゼロ週目 (例えば、約 1 日目)、3 週目 (例えば、約 22 日目) 及び 6 週目 (例えば、約 43 日目) に 3 回の i.v. 注入 (例えば、10 mg/kg) として投与することができる。いくつかの実施形態において、導入用量は、4 週ごと (毎月)、すなわちゼロ週目 (例えば、約 1 日目)、4 週目 (例えば、約 29 日目) 及び 8 週目 (例えば、約 57 日目) に 3 回の i.v. 注入 (例えば、10 mg/kg) として投与することができる。

#### 【0220】

いくつかの実施形態において、I L-17 アntagオニスト (例えば、セクキヌマブ) の導入用量は、隔週、すなわちゼロ週目 (約 1 日目) 及び 2 週目 (例えば、約 15 日目) に 2 回の i.v. 注入 (例えば、10 mg/kg) として投与することができる。いくつかの実施形態において、導入用量は、3 週ごと、すなわちゼロ週目 (例えば、約 1 日目) 及び 3 週目 (例えば、約 22 日目) に 2 回の i.v. 注入 (例えば、10 mg/kg) として投与することができる。いくつかの実施形態において、導入用量は、4 週ごと (毎月)、すなわちゼロ週目 (例えば、約 1 日目) 及び 4 週目 (例えば、約 29 日目) に 2 回の i.v. 注入 (例えば、10 mg/kg) として投与することができる。

#### 【0221】

いくつかの実施形態において、I L-17 アntagオニスト (例えば、セクキヌマブ) の導入用量は、単回、高用量注入 (例えば、30 mg/kg) として投与することができる。

#### 【0222】

さらなる実施形態において、導入レジメンは、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の1、2、3、4、5、6回又はそれ以上のs.c. 用量の毎日又は毎週の、好ましくは、セクキヌマブの3～5（例えば、4）回の用量の毎週の投与を含む。いくつかの実施形態において、毎日又は毎週投与することができる導入用量は、s.c. 送達されるIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）約75mg～約300mg（例えば、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg）である。

#### 【0223】

いくつかの実施形態において、導入レジメンは、1～7日目に送達されるIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の毎日のs.c. 用量、例えば、セクキヌマブの毎日のs.c. 用量（例えば、約75mg～約300mg、例えば、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg）の投与を含む。いくつかの実施形態において、導入レジメンは、ゼロ、1、2及び3週目に送達されるIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の毎週のs.c. 用量、例えば、セクキヌマブの毎週のs.c. 用量の投与を含む。

10

#### 【0224】

他の実施形態において、導入レジメン中に対象に投与されるセクキヌマブの用量（単数又は複数）は、より高く、より頻繁（すなわち、治療の最初の月には毎週）であってもよく、その後、患者をより低い用量で維持することができる。

#### 【0225】

いくつかの実施形態において、維持レジメンは、患者の体重が90kg未満である場合、約75mg又は約150mgのIL-17結合性分子を患者に皮下投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、患者の体重が90kg以上である場合、約150mg又は約300mgのIL-17結合性分子を患者に皮下投与するステップを含む。

20

#### 【0226】

維持レジメンについては、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の用量は、月2回（すなわち、2週ごと、半月ごと若しくは隔週、すなわち、約14日ごと）、毎月（すなわち、4週ごと、すなわち、約28日ごと）、2ヵ月ごと（すなわち、隔月若しくは8週ごと、すなわち、約56日ごと）又は3ヵ月ごと（すなわち、12週ごと、すなわち、約84日ごと）に供給することができる。本明細書で用いているように、維持レジメンの最初の用量の日付は、導入レジメンの最終の用量から測定する。したがって、例として、導入レジメンの最終の用量が4週目に供給される場合、半月ごとの維持レジメンの一部としての最初の用量は、6週目（約43日目）に送達することができ、毎月の維持レジメンの一部としての最初の用量は、8週目（約57日目）に送達することができ、2ヵ月ごとの維持レジメンの一部としての最初の用量は、12週目（約85日目）に送達することができ、3ヵ月ごとの維持レジメンの一部としての最初の用量は、16週目（約113日目）に送達することができる等である。いくつかの実施形態において、維持レジメンの最初の用量は、最終導入（例えば、s.c. 又はi.v. 導入）用量の送達から1ヵ月（すなわち、約4週）に始めて、毎月（月1回、約4週ごと）送達する。いくつかの実施形態において、維持レジメンの最初の用量は、第3のi.v. 導入用量の送達から1ヵ月（すなわち、約4週）に始めて、毎月（月1回、約4週ごと）送達する。

30

40

#### 【0227】

いくつかの実施形態において、維持レジメンは、半月ごと、毎月、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとに送達される例えば、約75mg～約300mg（例えば、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg）のIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の投与を含む。いくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を維持レジメン中にs.c. 送達する。好ましい実施形態において、維持用量を月1回送達する。いくつかの実施形態において、最初の維持用量を治療レジメンの6週目（例えば、約43日目）、7週目（例えば、約50日目）、8週目（例えば、約57日目）、9週目（例えば、約64日目）、10週目（例えば、約71日目）、

50

11週目（例えば、約78日目）、12週目（例えば、約85日目）又は13週目（例えば、約92日目）に、その後月1回（例えば、約4週ごと又は約28日ごと）送達する。いくつかの実施形態において、維持レジメンは、4、5、6、7、8、9、10、11又は12週目、好ましくは8週目に始めて、月2回、月1回、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとに、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の約75mg～約300mg（例えば、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg）を患者に皮下投与するステップを含む。

【0228】

RA患者（例えば、高リスクRA患者）並びに他の炎症性関節炎、例えば、脊椎関節症、強直性脊椎炎（AS）及び乾癬性関節炎（PSA）を有する患者を治療するための好ましい治療レジメンを表5に示す。

【0229】

【表 5】

|                                                                                                                                    |                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <u>i.v.導入レジメン(3x10隔週)</u><br>・第1の用量=0週目<br>・第2の用量=2週目<br>・第3の用量=4週目                                                                | <u>維持レジメン(150又は300mg)</u><br>・月1回の最初の用量=8週目<br>・その後1ヵ月ごと(約4週ごと) |
| <u>i.v.導入レジメン(3x10 3週ごと)</u><br>・第1の用量=0週目<br>・第2の用量=3週目<br>・第3の用量=6週目                                                             | <u>維持レジメン</u><br>・月1回の最初の用量=10週目<br>・その後1ヵ月ごと(約4週ごと)            |
| <u>i.v.導入レジメン(3x10 1ヵ月ごと)</u><br>・第1の用量=0週目<br>・第2の用量=4週目<br>・第3の用量=8週目                                                            | <u>維持レジメン</u><br>・月1回の最初の用量=12週目<br>・その後1ヵ月ごと(約4週ごと)            |
| <u>i.v.導入レジメン(2x10隔週)</u><br>・第1の用量=0週目<br>・第2の用量=2週目                                                                              | <u>維持レジメン</u><br>・月1回の最初の用量=6週目<br>・その後1ヵ月ごと(約4週ごと)             |
| <u>i.v.導入レジメン(2x10 3週ごと)</u><br>・第1の用量=0週目<br>・第2の用量=3週目                                                                           | <u>維持レジメン</u><br>・月1回の最初の用量=7週目<br>・その後1ヵ月ごと(約4週ごと)             |
| <u>i.v.導入レジメン(2x10 1ヵ月ごと)</u><br>・第1の用量=0週目<br>・第2の用量=週目                                                                           | <u>維持レジメン</u><br>・月1回の最初の用量=8週目<br>・その後1ヵ月ごと(約4週ごと)             |
| <u>S.C.導入レジメン(150又は300mg 4用量について週1回)</u><br>・週1回の第1の用量=0週目<br>・週1回の第2の用量=1週目<br>・週1回の第3の用量=2週目<br>・週1回の第4の用量=3週目                   | <u>維持レジメン</u><br>・月1回の最初の用量=7週目<br>・その後1ヵ月ごと(約4週ごと)             |
| <u>S.C.導入レジメン(150又は300mg 1日1回)</u><br>・1～7用量=1～7日目                                                                                 | <u>維持レジメン</u><br>・月1回の最初の用量=4又は5週目<br>・その後1ヵ月ごと(約4週ごと)          |
| <u>S.C.導入レジメン(150又は300mg 5用量について週1回)</u><br>・週1回の第1の用量=0週目<br>・週1回の第2の用量=1週目<br>・週1回の第3の用量=2週目<br>・週1回の第4の用量=3週目<br>・週1回の第5の用量=4週目 | <u>維持レジメン</u><br>・月1回の最初の用量=8週目<br>・その後1ヵ月ごと(約4週ごと)             |

表5:RA患者(例えば、高リスクRA患者)並びに他の炎症性関節炎、例えば、脊椎関節症、強直性脊椎炎及び乾癬性関節炎を有する患者を治療するための好ましい投与レジメン

## 【0 2 3 0】

投与は正確な時点に行う必要はなく、例えば、29日目に予定の投与を例えば、24日目～34日目に行うことができることは、理解されよう。

## 【0 2 3 1】

いくつかの実施形態において、開示した導入及び／又は維持レジメン(場合によって)に用いるIL-17アンタゴニスト(例えば、セクキヌマブ)の用量は、患者の体重に基づいている(例えば、患者が75kg、80kg、85kg、90kg、95kg、100kg、105kg等未満又は以上であるかを用いて、患者への送達のためのIL-17アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブの用量を定めることができる)。1つの実施形態において、患者の体重が約80kg以下である場合、患者に約75mg又は約150mg

10

20

30

40

50

(例えば、s. c. 送達)を投与する。1つの実施形態において、患者の体重が約90 kg以下である場合、患者に約75 mg又は約150 mg (例えば、s. c. 送達)を投与する。1つの実施形態において、患者の体重が約100 kg以下である場合、患者に約75 mg又は約150 mg (例えば、s. c. 送達)を投与する。他の実施形態において、患者の体重が約80 kgを超える場合、患者に約150 mg又は約300 mg (例えば、s. c. 送達)を投与する。他の実施形態において、患者の体重が約90 kgを超える場合、患者に約150 mg又は約300 mg (例えば、s. c. 送達)を投与する。他の実施形態において、患者の体重が約100 kgを超える場合、患者に約150 mg又は約300 mg (例えば、s. c. 送達)を投与する。

#### 【0232】

特定の患者、例えば、IL-17アンタゴニスト (例えば、セクキヌマブ) による治療に対する不十分な反応を示す患者については増量が必要であり得る (例えば、導入及び／又は維持段階時) ことは、理解されよう。したがって、IL-17アンタゴニスト (例えば、セクキヌマブ) のs. c. 用量は、約75 mg～約300 mg、s. c. より多い、例えば、約80 mg、約100 mg、約125 mg、約175 mg、約200 mg、約250 mg、約350 mg、約400 mg等であり得、同様に、i. v. 用量は、約10 mg/kgより多い、例えば、約11 mg/kg、12 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg等であり得る。特定の患者、例えば、有害事象又はIL-17アンタゴニスト (例えば、セクキヌマブ) による治療に対する有害反応を示す患者については減量も必要であり得る (例えば、導入及び／又は維持段階時) ことも理解されよう。したがって、IL-17アンタゴニスト (例えば、セクキヌマブ) の用量は、約75 mg～約300 mg、s. c. より少ない、例えば、約25 mg、約50 mg、約80 mg、約100 mg、約125 mg、約175 mg、約200 mg、250 mg等であり得、同様に、i. v. 用量は、約10 mg/kgより少ない、例えば、約9 mg/kg、8 mg/kg、5 mg/kg、4 mg/kg、3 mg/kg、2 mg/kg、1 mg/kg等であり得る。

#### 【0233】

上述の方法、使用、医薬組成物、キット及び治療レジメンのいくつかの実施形態において、約3 mg/L以上 (例えば、3 mg/L)、約5 mg/L以上 (例えば、5 mg/L)、約10 mg/L以上 (例えば、10 mg/L)、約15 mg/L以上 (例えば、15 mg/L) のCRPレベルは、高レベルのCRPとみなされる。いくつかの実施形態において、200 nmol/L以上又は240 nmol/L以上のCRPレベルは、高CRPレベルとみなされる。好ましい実施形態において、例えば、高感度のCRPアッセイにより測定するとき、約10 mg/L以上 (例えば、10 mg/L) のCRPレベルは、高CRPレベルとみなされる。いくつかの実施形態において、高レベルのCRPは、約10 mg/Lを超える、約20 mg/Lを超える又は約30 mg/Lを超える。

#### 【0234】

上述の方法、使用、医薬組成物、キット及び治療レジメンのいくつかの実施形態において、「高ESR」は、次の規則に基づいて決定することができる。すなわち、正常最大ESR (mm/時)  $\leq$  (年齢 (歳) + 10 (女性の場合)) / 2。結果として、「高ESR」 $>$  (年齢 (歳) + 10 (女性の場合)) / 2である。いくつかの実施形態において、「高ESR」は、次の規則に基づいて決定することができる。すなわち、正常最大ESR (mm/時)  $\leq$  (年齢 (歳) + 5 (女性の場合)) / 2。結果として、「高ESR」 $>$  (年齢 (歳) + 5 (女性の場合)) / 2である。いくつかの実施形態において、20 mm/時以上のESRは、女性における高ESRである。いくつかの実施形態において、15 mm/時以上のESRは、男性における高ESRである。好ましい実施形態において、28 mm/時以上のESRは、高ESRである。

#### 【0235】

上述の方法、使用、医薬組成物、キット及び治療レジメンのいくつかの実施形態において、患者のRF値が20 IU/mlより大きい又は30 IU/mlより大きい場合、患者

10

20

30

40

50

はRF+である。いくつかの実施形態において、比濁試験により測定するとき、患者のRF値が40単位/mlより大きい又は60単位/mlより大きい場合、患者はRF+である。いくつかの実施形態において、希釈試験により測定するとき、患者のRF力価が1:20より大きい又は1:80より大きい場合、患者はRF+である。好ましい実施形態において、例えば、比濁法により測定するとき、患者のRF値が12kU/L（キロ単位/リットル）以上である場合、患者はRF+である。

#### 【0236】

上述の方法、使用、医薬組成物、キット及び治療レジメンのいくつかの実施形態において、例えば、抗CCP ELISA試験により測定するとき、患者のACPA値が1U/mlより大きい、3U/mlより大きい又は5U/mlより大きい場合、患者はACPA+である。好ましい実施形態において、患者のACPA値が20単位/ml（20U）より大きい場合、患者はACPA+である。

10

#### 【0237】

また本明細書で開示するのは、a) IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）の約75mg～約300mg（例えば、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg）の4又は5用量を高リスクRA患者に投与するステップ（例えば、皮下投与するステップ）（4又は5用量のそれぞれを週1回送達する）と、b) その後、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の約75mg～約300mg（例えば、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg）を月2回、1ヵ月ごと、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとに患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ（RA）を治療する方法である。

20

#### 【0238】

また本明細書で開示するのは、a) i.) 患者がRF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つii.) 患者が高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有するという基準に基づいて関節リウマチを有する患者を選択するステップと、b) IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）の約75mg～約300mg（例えば、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg）を4又は5週間にわたり週1回患者に投与するステップ（例えば、皮下投与するステップ）と、c) その後、IL-17結合性分子の約75mg～約300mg（例えば、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg）を月2回、1ヵ月ごと、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとに患者に投与するステップ（例えば、皮下投与するステップ）とを含む、RAを治療するための治療レジメンである。

30

#### 【0239】

本明細書で開示するのは、治療上有効量のIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）をベースラインCRPレベルの上昇（例えば、約10mg/Lより高い、約20mg/Lより高い、約30mg/Lより高い）を示すRA患者に投与するステップを含む、関節リウマチ（RA）を治療する方法である。

40

#### 【0240】

また本明細書で開示するのは、a) i.) 患者がベースラインCRPレベルの上昇（例えば、約10mg/Lより高い、約20mg/Lより高い、約30mg/Lより高い）を有するという基準に基づいて関節リウマチを有する患者を選択するステップと、b) i) IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）の約75mg～約300mg（例えば、

50

、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg)を4又は5用量について週1回患者に投与するステップ(例えば、皮下投与するステップ)、又はi) IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片)の約10mg/kgを3用量について隔週に患者に投与するステップ(例えば、i. v. 投与するステップ)と、c) その後、IL-17アンタゴニスト(例えば、セクキヌマブ)の約75mg～約300mg(例えば、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg)を月2回、1ヵ月ごと、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごと、好ましくは月1回患者に投与するステップ(例えば、皮下投与するステップ)とを含む、RAを治療するための治療レジメンである。

10

**【0241】**

本明細書において、導入レジメン、例えば、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片)の約10mg/kgの2又は3導入用量(好ましくは3導入用量)を関節リウマチ(RA)、脊椎関節症、強直性脊椎炎(AS)及び乾癬性関節炎(PSA)からなる群から選択される関節炎を有する患者に投与するステップ(例えば、静脈内投与するステップ)を含む炎症性関節炎を治療する方法も提供する。いくつかの実施形態において、第1の用量をゼロ週目に送達し、第2の用量を2週目に送達し、第3の用量を4週目に送達する。いくつかの実施形態において、第1の用量をゼロ週目に送達し、第2の用量を3週目に送達し、第3の用量を6週目に送達する。いくつかの実施形態において、該方法は、維持レジメン、例えば、IL-17アンタゴニスト(例えば、セクキヌマブ)の約75mg～約300mg(例えば、約75mg～約150mg、例えば、約75mg又は約150mg)を患者に投与するステップ(例えば、皮下投与するステップ)(IL-17結合性分子を月2回、月1回、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとに患者に投与する)をさらに含む。いくつかの実施形態において、患者は、高リスクRA患者、例えば、リウマチ因子(RF+)、抗環状シトルリン化タンパク質抗体(ACPA+)について血清反応陽性、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つ高レベルのC反応性タンパク質(CRP)、高赤血球沈降速度(ESR)又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有する。いくつかの実施形態において、高レベルのCRPは、10mg/dL以上である。いくつかの実施形態において、高ESRは、28mm/時以上である。さらなる実施形態において、炎症性関節炎は、関節リウマチ(RA)、脊椎関節症、強直性脊椎炎及び乾癬性関節炎から選択される。いくつかの実施形態において、患者はRAを有する。さらなる実施形態において、RA患者は、高リスクRA患者である。さらなる実施形態において、高リスクRA患者は、a) リウマチ因子(RF+)、抗シトルリン化タンパク質抗体(ACPA+)について血清反応陽性、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb) 高レベルのC反応性タンパク質(CRP)、高赤血球沈降速度(ESR)又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有する。

20

30

**【0242】**

いくつかの実施形態において、1つ又は複数のTNFアンタゴニスト療法に対する不十分な反応を有していた中等度から重度の活動性関節リウマチを有する成人患者の治療のためにIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片)をメトトレキセートと併用して用いる。いくつかの実施形態において、中等度から重度の活動性疾患を有する成人患者における徴候及び症状(例えば、腫脹、制限された動き)を低減し、主要な臨床反応を誘導し、構造的損傷の進行を抑制し、身体機能を改善するためにIL-17アンタゴニスト(例えば、セクキヌマブ)を単独で又はメトトレキセート若しくは他の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)と併用して用いる。いくつかの実施形態において、中等度から重度の活動性関節リウマチ(RA)を有する患者における徴候及び症状を低減し、主要な臨床反応

40

50

を誘導し、構造的損傷の進行を抑制し、身体機能を改善するために I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を単独で又はメトトレキセートと併用して用いる。いくつかの実施形態において、中等度から重度の活動性関節リウマチを有する患者における徴候及び症状を低減し、構造的損傷の進行を抑制し、身体機能を改善するために I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）をメトトレキセートと併用して用いる。いくつかの実施形態において、中等度から重度の活動性関節リウマチ（R A）を有する成人の治療のために I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を用いる。いくつかの実施形態において、成人における中等度から重度の活動性関節リウマチ（R A）を治療するために I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）をメトトレキセートと併用して用いる。いくつかの実施形態において、1つ又は複数の疾患修飾性抗リウマチ薬（D M A R D）で不成功であった患者における中等度から重度の活動性関節リウマチにおける徴候及び症状を低減し、構造的損傷の進行を緩徐化するために I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を用いる。いくつかの実施形態において、中等度から重度の活動性関節リウマチを有する成人患者における徴候及び症状を低減し、主要な臨床反応を誘導し、構造的損傷の進行を抑制し、身体機能を改善するために I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を単剤療法として又は疾患修飾性抗リウマチ薬（D M A R D）と併用して用いる。いくつかの実施形態において、1つ又は複数の T N F アンタゴニスト療法に対する不十分な反応を有していた中等度から重度の活動性関節リウマチを有する成人患者を治療するために I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を単独で又はメトトレキセート若しくは他の D M A R D と併用して用いる。

#### 【0243】

##### 関節炎の治療のための併用療法

本開示の治療の方法又は使用を実施するに際して、治療上有効量の I L - 1 7 アンタゴニスト、例えば、I L - 1 7 結合性分子（例えば、I L - 1 7 抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又は I L - 1 7 受容体結合性分子（例えば、I L - 1 7 抗体若しくはその抗原結合断片）を対象、例えば、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与する。I L - 1 7 結合性アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）は、本開示の方法により単独で、又は例えば、R A を治療するための他の薬剤及び療法と併用して、例えば、免疫抑制薬、疾患修飾性抗リウマチ薬（D M A R D）、疼痛管理薬、ステロイド、非ステロイド抗炎症薬（N S A I D）、サイトカインアンタゴニスト、骨同化作用薬、骨抗吸収薬及びそれらの組合せなどの少なくとも1つの抗リウマチ薬と併用して（2剤併用療法及び3剤併用療法）、投与することができる。1つ又は複数の追加の薬剤と併用投与する場合、I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）は、他の薬剤と同時又は連続して投与することができる。連続して投与する場合、主治医が I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を他の薬剤と併用投与する適切な順序を決定する。

#### 【0244】

R A 患者、例えば、高リスク R A 患者の治療のための I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）との併用に有用な非ステロイド抗炎症薬及び疼痛管理薬は、プロピオン酸誘導体、酢酸誘導体、エノール酸誘導体、フェナム酸誘導体、C o x 阻害薬、例えば、ルミラコキシブ、イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルビプロフェン、オキサプロジン、インドメタシン、スリンダック、エトドラック、ケトロラック、ナブメトン、アスピリン、ナプロキセン、バルデコキシブ、エトリコキシブ、M K 0 9 6 6、ロフェコキシブ、アセトミノフェン、セレコキシブ、ジクロフェナク、トラマドール、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナミック、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトドラク、インドメタシン、アスピリン、イブプロフェン、フィロコキシブなどである。

#### 【0245】

R A 患者、例えば、高リスク R A 患者の治療のための I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）との併用に有用な疾患修飾性抗リウマチ薬（D M A R D）は、メト

レキセート (MTX)、抗マラリア薬 (例えば、ヒドロキシクロロキン及びクロロキン)、スルファサラジン、レフルノミド、アザチオプリン、シクロスポリン、金塩、ミノサイクリン、シクロホスファミド、D-ペニシラミン、ミノサイクリン、オーラノフィン、タクロリムス、ミオクリシン、クロラムブシルなどである。

#### 【0246】

RA患者、例えば、高リスクRA患者の治療のためのIL-17アンタゴニスト (例えば、セクキヌマブ) との併用に有用な生物学的薬剤は、アダリムマブ (Humira (登録商標))、エタネルセプト (Enbrel (登録商標))、インフリキシマブ (Remicade (登録商標); TA-650)、セルトリズマブペゴール (Cimzia (登録商標); CDP870)、ゴリムマブ (Simpsoni (登録商標); CNT0148)、アナキンラ (Kineret (登録商標))、リツキシマブ (Rituxan (登録商標); MabThera (登録商標))、アバタセプト (Orencia (登録商標))、トシリズマブ (RoActemra/Actemra (登録商標)) などである。

#### 【0247】

RA患者、例えば、高リスクRA患者の治療のためのIL-17アンタゴニスト (例えば、セクキヌマブ) との併用に有用な他の生物学的薬剤は、例えば、インテグリンアンタゴニスト (TYSABRI (登録商標) (ナタリズマブ))、IL-1アンタゴニスト (ACZ885 (イラリス))、アナキンラ (Kineret (登録商標))、CD4アンタゴニスト、IL-17アンタゴニスト (LY2439821、RG4934、AMG827、SCH900117、R05310074、MEDI-571、CAT-2200)、IL-23アンタゴニスト、IL-20アンタゴニスト、IL-6アンタゴニスト、TNFアルファアンタゴニスト (例えば、TNFアルファアンタゴニスト又はTNFアルファ受容体アンタゴニスト、例えば、ペグスネルセプト等)、BLySアンタゴニスト (例えば、アタシセプト、Benlysta (登録商標)/LymphoStat-B (登録商標) (ベリムマブ))、P38阻害薬、CD20アンタゴニスト (オクレリズマブ、オフアツムマブ (Arzerra (登録商標))、インターフェロンガンマアンタゴニスト (フォントリズマブ) などである。

#### 【0248】

RA患者、例えば、高リスクRA患者の治療のためのIL-17アンタゴニスト (例えば、セクキヌマブ) との併用に有用なステロイド (例えば、グルココルチコイド) は、プレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、コルチソル、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、フルドロコチゾン、デオキシコルチコステロン、アルドステロンなどである。

#### 【0249】

RA患者、例えば、高リスクRA患者の治療のためのIL-17アンタゴニスト (例えば、セクキヌマブ) との併用に有用な他の薬剤は、SB-681323、Rob803、AZD5672、AD452、SMP114、HZT-501、CP-195, 543、ドキシサイクリン、バンコマイシン、CRx-102、AMG108、ピオグリタゾン、SBI-087、SCIO-469、Cura-100、オンコキシン+ビウシド、TwHF、PF-04171327、AZD5672、メトキサレン、ARRY-438162、ビタミンD-エルゴカルシフェロール、ミルナシプラン、パクリタキセル、GW406381、ロシグリタゾン、SC12267 (4SC-101)、LY2439821、BT-1023、ERB-041、ERB-041、KB003、CF101、ADL5859、MP-435、ILV-094、GSK706769、GW856553、ASK8007、MOR103、HE3286、CP-690, 550 (タソシチニブ)、REGN88 (SAR153191)、TRU-015、BMS-582949、SBI-087、LY2127399、E-551S-551、H-551、GSK3152314A、RWJ-445380、タクロリムス (Prograf (登録商標))、RAD001、ラパミューン、ラパマイシン、ホスタマチニブ、フェンタニル、XOMA052、CNT0136、JNJ38518168、イマチニブ、ATN-103、ISIS1

10

20

30

40

50

04838、葉酸、葉酸塩、TNF $\alpha$ キノイド、MM-093、II型コラーゲン、VX-509、AMG82770、マシチニブ（AB1010）、LY2127399、シクロスポリン、SB-681323、MK0663、NNC0151-0000-0000、ATN-103、CCX354-C、CAM3001、LX3305、セトロレリクス、MDX-1342、TMI-005、MK0873、CDP870、トラニラスト、CF101、ミコフェノール酸（及びそのエステル）、VX-702、GLPG0259、SB-681323、BG9924、ART621、LX3305、T-614、ホスタマチニブニナトリウム（R935788）、CCI-779、ARRY-371797、CDP6038、AMG719、BMS-582949、GW856553、ロシグリタゾン、CH-4051、CE-224、535、GSK1827771、GW274150、BG9924、PLX3397、TAK-783、INCB028050、LY2127399、LY3009104、R788、クルクミン（Longvida（商標））、ロスバスタチン、PRO283698、AMG714、MTRX1011A、マラビロク、MEDI-522、MK0663、STA5326メシレート、CE-224、535、AMG108、BG00012、ラミプリル、VX-702、CRx-102、LY2189102、SBI-087、SB-681323、CDP870、ミルナシプラン、PD0360324、PH-797804、AK106-001616、PG-760564、PLA-695、MK0812、ALD518、コビプロストン、ソマトロピン、tgAAC94遺伝子治療ベクター、MK0359、GW856553、エソメプラゾール、エベロリムス、トラスツズマブ、骨同化作用薬及び骨抗吸収薬（例えば、PTH、ビスホスホネート（例えば、ゾレドロン酸））、JAK1及びJAK2阻害薬、パンJAK阻害薬、例えば、四環性ピリドン6（P6）、325、PF-956980、スクレロスチンアンタゴニスト（例えば、内容が参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる、国際公開第09047356号、国際公開第2000/32773号、国際公開第2006102070号、米国特許出願公開第20080227138号、米国特許出願公開第20100028335号、米国特許出願公開第20030229041号、国際公開第2005003158号、国際公開第2009039175号、国際公開第2009079471号、国際公開第03106657号、国際公開第2006119062号、国際公開第08115732号、国際公開第2005/014650号、国際公開第2005/003158号、国際公開第2006/119107号、国際公開第2008/061013号、国際公開第2008/133722号、国際公開第2008/115732号、米国特許第7592429号、米国特許第7879322号、米国特許第7744874号に開示されている〔開示した方法、医薬組成物、キット及び使用において用いる好ましい抗スクレロスチン抗体及びその抗原結合断片は、国際公開第09047356号（米国特許第7879322号と同等）、国際公開第06119107号（米国特許第7872106号及び米国特許第7592429号と同等）並びに国際公開第08115732号（米国特許第7744874号と同等）に見いだされる〕）、デノスマブ、IL-6アンタゴニスト、CD20アンタゴニスト、CTLA4アンタゴニスト、IL-17アンタゴニスト、IL-8アンタゴニスト、IL-21アンタゴニスト、IL-22アンタゴニスト、インテグリンアンタゴニスト（Tysabri（登録商標）（ナタリズマブ））、スクレロンスチン（scleronstin）アンタゴニスト、VGEFアンタゴニスト、CXCLアンタゴニスト、MMPアンタゴニスト、デフェンシンアンタゴニスト、IL-1アンタゴニスト（IL-1ベータアンタゴニストを含む）並びにIL-23アンタゴニスト（例えば、受容体デコイ、アンタゴニスト抗体等）などである。

#### 【0250】

いくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を、免疫抑制薬、DMARD、疼痛管理薬、ステロイド、NSAID、サイトカインアンタゴニスト、骨同化作用薬、骨抗吸収薬及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも1つの抗リウマチ薬と併用投与する。いくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を、TNFアンタゴニスト、DMARD（例えば

10

20

30

40

50

、MTX、例えば、7.5～30mgの週1回の投与）、ステロイド又はそれらの組合せと併用投与する。

#### 【0251】

当業者は、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）と共送達するための上記の薬剤の適切な用量を認識することができる。

#### 【0252】

##### キット及び製品

本明細書で開示するのは、RAの治療のためのIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）を提供するために有用なキット（すなわち、製品）である。そのようなキットは、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）（例えば、液体又は凍結乾燥体としての）又はIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を含む医薬組成物を含み得る。さらに、そのようなキットは、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を投与する手段（例えば、注射器又は前充填ペン）及び使用説明書を含み得る。これらのキットは、例えば、同封IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）と併用して送達するためのRAを治療するためのさらなる治療薬（上述した）を含み得る。

#### 【0253】

本明細書で開示するのは、a) IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）と、b) 高リスクRA患者にIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を投与することに関する説明書と、c) 患者にIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）を投与する手段と、d) 場合による、免疫抑制薬、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）、疼痛管理薬、ステロイド、非ステロイド抗炎症薬（NSAID）、サイトカインアンタゴニスト、骨同化作用薬、骨抗吸収薬及びそれらの組合せからなる群から選択される治療上有効量の少なくとも1つの抗リウマチ薬とを含むキットである。いくつかの実施形態において、高リスクRA患者は、a) RF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つb) 高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有する。

#### 【0254】

本明細書で開示するのは、a) 患者における関節リウマチ（RA）の治療に用いるIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）或いはIL-17アンタゴニストを含む医薬組成物と、b) 患者に前記医薬組成物を投与する方法を記述した使用説明書とを含み、患者はi) RF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つii) 高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有すると特徴づけられる、キットである。

#### 【0255】

また本明細書で開示するのは、i. 患者がRF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つii. 患者が高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有するかどうかを確定するステップを含む、RAの治療を目的として患者を選択するためのインビトロ試験方法である。試験方法のいくつかの実施形態において、患者は、次のレジメンに対して改善された治療反応を有すると予期される。すなわち、a) i) IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）を約10mg/kgの用量で3回患者に投与し（第1の用量をゼロ週目に送達し、第2の用量を2週目に送達し、第3の用量を4週目に送達する）、或いはii) IL-17アンタゴニスト、例えば、

IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）の約75mg又は約150mgの用量を4又は5（好ましくは5）用量について週1回患者に投与し、b）その後、8週目に始めて、月2回、月1回、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごと（好ましくは月1回）、IL-17アンタゴニストを約75mg～約300mgで患者に投与する。これらのインビトロでの方法は、患者から抜き出した生物学的試料（例えば、血液、軟骨、骨、血清等）について実施することができ、個々の患者に対する治療の態様又はコース、例えば、患者にIL-17アンタゴニストを投与する（単独又は例えば、メトトレキサートなどの他の化合物と併用して）かどうか、或いは代替療法（例えば、抗TNF治療）を選択するかどうかを決定するのに用いることができる。

10

#### 【0256】

診断方法及び伝達できる形態の情報の作成方法

本明細書で開示するのは、RA患者がIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）による治療に対して好ましい反応（例えば、徴候及び症状の低減、関節損傷の低減、生活の質の向上等）を示す可能性を判断する（予測する）方法である。そのような方法は、医師が個々のRA患者に対する治療のコースを決定する助けとなる。

#### 【0257】

また本明細書で開示するのは、患者からの試料をa）リウマチ因子（RF）、抗シトルリン化タンパク質抗体（ACPA）、又はRF及びACPA、並びにb）C反応性タンパク質（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、又はCRP及びESRの両方についてアッセイするステップを含む、RA患者がIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）による治療に反応する可能性を判断する方法であり、ここで、患者がRF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+であり、且つ患者が高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRを有する場合、患者は、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）によるRAの治療に反応する可能性がある。いくつかの実施形態において、アッセイステップの前に、試料を最初に患者から得る（例えば、患者から血液又は他の生体組織を抜き出すことにより）。

20

30

#### 【0258】

また本明細書で開示するのは、患者がa）RF+及び／又はACPAであり、且つ2）高レベルのCRP及び／又は高ESRを有するかどうかを確定するステップを含む、RA患者がIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）による治療に反応する可能性を予測する方法であり、ここで、患者がRF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+であり、且つ高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRを有する場合、患者は、IL-17アンタゴニストによる治療に対する高い可能性を有する又は反応する。いくつかの実施形態において、確定するステップの前に、試料を最初に患者から得る（例えば、患者から血液又は他の生体組織を抜き出すことにより）。

40

#### 【0259】

また本明細書で開示するのは、患者からの試料をC反応性タンパク質（CRP）のベースラインレベルについてアッセイするステップを含む、RA患者がIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）による治療に反応する可能性を判断する方法であり、ここで、患者がベースラインCRPの上昇を有する場合、患者は、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）によるRAの治療に反応する可能性がある。いくつかの実施形態

50

において、アッセイステップの前に、試料を最初に患者から得る（例えば、患者から血液又は他の生体組織を抜き出すことにより）。

#### 【0260】

これらの診断及び予測方法において、患者からの試料は、因子（RF、ACPA、CRP、ESR）又は因子のレベルを検出する任意の従来の手段、例えば、放射免疫拡散法、電氣的免疫測定法、免疫比濁法、ウエスタンブロット、ノーザンブロット、ELISA、比濁法、蛍光偏光免疫測定法、レーザー比濁分析法、凝集試験、比濁法試験、赤血球が管中で時間とともに沈降する距離の測定（例えば、ESRの場合）等によりアッセイすることができる。「アッセイする」及び「確定する」という用語は、当試料を物理的試験に供することによる1つの状態から他の状態への物質の変換、例えば、生物学的試料、例えば、血液試料又は他の組織試料の変換を意図するものである。さらに、本明細書で用いているように、「アッセイする」及び「確定する」という用語は、試験する及び／又は測定することを指すために用いる。「患者からの試料を．．．についてアッセイする」などの語句は、所定の因子の存在若しくは非存在について、又は特定の因子のレベルについて試料を試験することができる（直接的又は間接的に）ことを指すために用いる。物質の存在が1つの可能性を意味し、物質の非存在が異なる可能性を意味する状況では、そのような物質の存在又は非存在を治療上の決定の指針として用いることができることは、理解されよう。いくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストによる治療の前に、熟練の臨床医は、患者が高リスクRA患者であるかどうかを確定する。

#### 【0261】

典型的に、特定の因子の存在若しくは非存在、又は特定の因子のレベルが確認されたならば、医師又は遺伝子カウンセラー又は患者又は他の研究者に結果を知らせることができる。具体的には、結果は、他の研究者又は医師又は遺伝子カウンセラー又は患者に知らせる又は伝達することができる、伝達できる形態の情報に変換することができる。そのような形態は、変化し得る、また有形又は無形であり得る。試験した個人におけるRF及び／又はACPAの存在若しくは非存在、及び／又はCRP及び／又はESRのレベルに関する結果は、記述的表現、図、写真、図表、画像又は任意の他の視覚形態に具体化することができる。例えば、PCR生成物のゲル電気泳動の画像は、結果を説明するのに用いることができる。記述的表現及び視覚形態は、紙、フロッピーディスク、コンパクトディスク等などのコンピュータ可読媒体などの有形媒体上、又は無形媒体、例えば、インターネット若しくはイントラネットにおける電子メール若しくはウェブサイトの形態の電子媒体上に記録することができる。さらに、試験した個人におけるRF及び／又はACPAの存在若しくは非存在、及び／又はCRP及び／又はESRのレベルに関する結果はまた、音声の形態で記録し、電話、ファクシミリ、無線携帯電話、インターネット電話及び同類のものにより、任意の適切な媒体、例えば、アナログ又はデジタルケーブル回線、光ファイバーケーブル等を介して伝達することができる。そのようなすべての形態（有形及び無形）は、「伝達できる形態の情報」を構成するものである。したがって、試験結果に関する情報及びデータは、世界のどこでも作成し、異なる場所に伝達することができる。例えば、遺伝子型決定アッセイを海外で行う場合、試験結果に関する情報及びデータは、上述のように発生させ、伝達できる形態に変換することができる。このように伝達できる形態の試験結果は、米国にインポートすることができる。したがって、本開示は、個人におけるRF及び／又はACPAの存在若しくは非存在、及び／又はCRP及び／又はESRのレベルに関する伝達できる形態の情報を作成する方法も含む。

#### 【0262】

本明細書で開示するのは、a) 患者からの試料をi) リウマチ因子（RF）、抗シトルリン化タンパク質抗体（ACPA）、又はRF及びACPA、並びにii) C反応性タンパク質（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）又はCRP及びESRの両方についてアッセイするステップと、b) アッセイするステップの結果を伝達できる形態の情報に具体化するステップとを含む、RAを有する患者に関する伝達できる形態の情報を作成する方法である。いくつかの実施形態において、具体化するステップの後に、医療提供者（例えば

、医師）は、本明細書で開示した I L - 1 7 アンタゴニストを用いる本明細書で開示した治療レジメンの 1 つを処方する決定をくだす際に伝達できる形態の情報を用いる。いくつかの実施形態において、具体化するステップの後に、医療提供者（例えば、医師）は、伝達できる形態の情報で患者が高リスク R A 患者と同定される場合、I L - 1 7 アンタゴニストを患者に投与する。

### 【0263】

#### 一般

本明細書において言及するすべての特許、公開特許出願、刊行物、参考文献及び他の資料は、参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる。本開示の 1 つ又は複数の実施形態の詳細は、上の添付記述に示されている。本明細書で述べたものと類似又は同等の任意の方法及び物質を本開示の実施又は試験に用いることができるが、好ましい方法及び物質をこれから述べる。本開示の他の特徴、目的及び利点は、説明及び特許請求の範囲から明らかであろう。本明細書及び添付の特許請求の範囲において、文脈により別段に明示されない限り、単数形は、複数の指示対象を含む。別段定義されない限り、本明細書で用いたすべての技術及び科学用語は、本開示が属する技術分野の技術者により一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で引用したすべての特許及び刊行物は、参照により組み込まれる。以下の実施例は、本開示の好ましい実施形態をより十分に説明するために示す。これらの実施例は、添付の特許請求の範囲により定義される開示した患者の状況 (patient matter) の範囲を限定すると決して解釈すべきではない。

### 【実施例 1】

### 【0264】

関節リウマチ (R A) を治療するためのセクキヌマブの使用 (C A I N 4 5 7 F 2 2 0 1)

#### (実施例 1. 1) 試験デザイン

試験集団は、少なくとも 3 ヶ月間にわたり R A の A C R 1 9 8 7 改訂分類基準を満たす少なくとも 1 8 歳の患者 (男性又は非妊娠、非授乳女性) の代表的な群からなる。適格患者は、A C R 基準を用いて治療に対する反応を検出する能力を保証するために無作為化時に 2 8 個中 6 個以上の圧痛関節及び 2 8 個中 6 個以上の腫脹関節並びに 1 0 m g / L 以上の h s C R P 又は 2 8 m m / 最初の 1 時間 (m m / 時) 以上の E S R により定義される活動性 R A を示すことが要求された。適格な候補者は、少なくとも 3 ヶ月間 M T X の投与を受け、選択時現在、少なくとも 4 週間にわたり M T X の週 1 回の安定用量 ( $\geq 7.5$  m g / 週  $\sim \leq 25$  m g / 週) による治療を受けていた。

### 【0265】

メトトレキサートの投与を受けていた成人 R A 患者 ( $n = 237$ ) をセクキヌマブ 25 m g、75 m g、150 m g、300 m g 又はプラセボの月 1 回の s. c. 注射を受けるように一様に無作為化した。生物製剤への以前の曝露を受けた患者をすべてのコホートに含めた (18 ~ 22%)。主要エンドポイントは、16 週目に米国リウマチ学会 (A C R) 20 を達成する患者の割合であった。20 週目 (来院 8) に、0 週目にプラセボに無作為化された又はセクキヌマブに無作為化されたが、16 週目に A C R 20 反応を達成しなかった患者は、20 週目に開始して以下のように 48 週目までの二重盲検治療を受けるように再割り付けし、52 週目に最終有効性評価を、60 週目にフォローアップ来院を実施した (図 1) :

- ・ 反応者であった実薬治療を受けていた患者は、それらの投与レジメンを継続した。
- ・ すべてのプラセボ患者は、疾患の活動度に関係なく実薬治療、4 週ごとに (月 1 回) 150 m g、s. c. に切り替えた。
- ・ 非反応者であった、4 週ごとに 25 m g 又は 75 m g のセクキヌマブにより治療したすべての患者は、4 週ごとに 150 m g、s. c. に切り替えた。
- ・ 150 m g 群の非反応者は、次の最高用量 - 4 週ごとに 300 m g、s. c. に切り替えた。
- ・ 300 m g 群のすべての患者は、16 週間より長い期間の曝露がこれらの患者におけ

る臨床反応を誘導するかどうかを評価するために、それらの各用量の投与のままとした。

#### 【0266】

有効性評価は、ACR20、50、70 (Felsonら(1995) Arthritis Rheum、38巻(6号)、727-35頁) 及びDAS28 反応/寛解 (Fransenら(2003) Ann Rheum Dis、62巻(補遺1)、10頁、Prevooら(1995) Arthritis Rheum、38巻(1号)、44-48頁) である。主要有効性変数は、16週目における疾患活動度のACR20 個別改善に従う治療に対する臨床反応である。結果は、16週目にACR20 反応基準を達成する患者の割合により評価する。患者が以下を有する場合、患者はACR20 基準に従って反応者とみなされる。

A) 以下の2つの尺度の少なくとも20%の改善

・圧痛28 関節カウント

・腫脹28 関節カウント、及び

B) 以下の5つの尺度の少なくとも3つの少なくとも20%の改善

・RA 疼痛の患者による評価 (VAS100 mm)

・疾患活動度の患者による包括的評価 (VAS100 mm)

・疾患活動度の医師による包括的評価 (VAS100 mm)

・患者の自己評価身体障害 (健康評価質問票 [HAQ (C)] スコア)

・急性期反応物質 (C 反応性タンパク質 [hsCRP] 又は赤血球沈降速度 (ESR))

)

さらなる尺度は、ACR50 (5つの尺度の少なくとも3つにおける項目B (上) の50%改善並びに腫脹及び圧痛関節カウントの50%改善) 並びにACR70 (5つの尺度の少なくとも3つにおける項目B (上) の70%改善並びに腫脹及び圧痛関節カウントの70%改善) などである。

#### 【0267】

DAS28 (疾患活動度スコア-28) は、RAにおける疾患活動度の十分に確立された尺度である。スコアは、圧痛及び腫脹関節の数 (合計28 個のうちの)、赤血球沈降速度 (ESR) 又はhsCRP 並びに包括的健康の患者による包括的評価 (非常に良いと非常に悪いとの間の100 mmの直線に印を付けることによって示す) を含む複雑な数式により計算される。5.1より大きいDAS28スコアは、活動性疾患を、3.2未満のスコアは、十分に管理された疾患を、2.6未満のスコアは、寛解を意味する。

#### 【0268】

DAS28を計算するために、以下の疾患変数に関する情報が必要である。

・腫脹関節及び圧痛関節の数を28 関節カウント (圧痛28 及び腫脹28) を用いて評価すべきである。

・赤血球沈降速度 (ESR) をmm/時単位で測定すべきである。

・100 mmの視覚アナログスケール (VAS) 上で測定される患者の一般健康状態 (GH) 又は包括的疾患活動度 (両方がこの目的のために使用できる) を得なければならない。

#### 【0269】

このデータを用いて、DAS28を以下の式を用いて計算することができる。

$$DAS28 = 0.56 * \text{平方根}(\text{圧痛}28) + 0.28 * \text{平方根}(\text{腫脹}28) + 0.70 * \ln(ESR) + 0.014 * GH$$

#### 【0270】

C 反応性タンパク質 (CRP) は、以下の式を用いるDAS又はDAS28の計算にESRに代わるものとして用いることができる。CRPは、ESRよりも炎症の直接的な尺度であり、短期変化により敏感である。CRPの産生は、RAの放射線学的進行に関連し、RA疾患の活動度を測定するのにESRと少なくとも同様に有効であると考えられる。CRPの測定の他の利点は、臨床検査結果の待ち時間がより短いことであり、多施設共同試験の場合、中央施設を用いることができることである。CRP (mg/L) を用いてDAS28を計算するための以下の式は、群レベルでの最初のDAS28の良好な推定値を与える。

10

20

30

40

50

$DAS28-4(crp) = 0.56 \times \text{平方根}(TJC28) + 0.28 \times \text{平方根}(SJC28) + 0.36 \times \ln(CRP + 1) + 0.014 \times GH + 0.96$

TJC28: 28 圧痛関節カウント; SJC28: 28 腫脹関節カウント; CRP: C 反応性タンパク質; GH: 100 mm 視覚アナログスケール上の一般健康状態

#### 【0271】

HAQ (C) は、身体障害及び機能状態のバリデートされた尺度である。それは、身体障害、疼痛、薬物副作用及びドル費用の4つの次元を有する（後3者は、臨床試験でほとんど用いられないが）。この試験においては、身体障害次元のみを用いた。身体障害次元は、服装と身だしなみ、起立する、食べる、歩く、手を伸ばして取る、個人衛生、握る及び活動といった8つの一般的な日常生活動作の実施の困難に関する20の多肢選択式項目からなっている。対象は、「困難を伴わない」から「行うことができない」に及ぶ4つの反応カテゴリーから選択する。ACRのRAにおけるアウトカム評価項目に関するリウマチ学委員会 (ACR Rheumatology Committee on Outcome Measures in RA) は、臨床試験におけるこの質問票の使用を推奨している。HAQ (C) は、カリフォルニア州のスタンフォード大学の「HAQ PACK」に概説されている開発者による推奨に従って採点する。

10

#### 【0272】

##### (実施例1. 2) 統計解析

プラセボに対するセクキヌマブ治療群の優位性を検定するために、治療法、施設及びベースラインDAS28を共変量としたロジスティック回帰モデルに基づいてセクキヌマブ治療群のそれぞれについてACR20反応者率（割合）をプラセボを対照として比較した。DAS28-CRPのベースラインからの変化を治療法を主効果とし、共変量施設及びベースライン値について補正する共分散分析 (ANCOVA、SAS PROC MIXED) 固定効果モデルを用いて解析した。セクキヌマブ治療群対プラセボの対比較のためのすべての統計的検定は、両側5%有意水準で行った。有効性変数の欠測値については最終観察の引き延ばし補完法 (LOCF) を用いた。16週目（又は適宜52週目）までの期間にわたる又は特定の時点における反応を示す図を作成した。注目すべきことに、52週目までの結果を示す図については、24週目において継続していた患者からのデータのみを含めた。

20

#### 【0273】

最大の解析対象集団 (FAS) を有効性結果の報告に用いた。FASは、被験薬が割り当てられたすべての患者を含んだ。intent-to-treat (ITT) の原則に従って、無作為化時に患者が割り付けられた治療法及び層別に患者を解析した。

30

#### 【0274】

##### (実施例1. 3) 16週目の結果

患者背景及びベースライン特性は、すべての群にわたり同等であった。16週目におけるACR20反応者は、プラセボ (36.0%) と比較して、またセクキヌマブ25mg (34%) と比較して、セクキヌマブ75mg、150mg及び300mg用量群（それぞれ46.9%、46.5%及び53.7%）でより高かった（図2A）。しかし、12週目（24%）と16週目（36%）との間のプラセボ群におけるACR20の顕著且つ説明のつかない増加のため、これらの結果は、統計的有意性を達成しなかった。DAS28-CRPの臨床的に関連性のある低下がセクキヌマブ75～300mg治療群対プラセボで認められた（図5A）。16週目における血清CRPレベルは、セクキヌマブ75～300mg群対プラセボで著しく低下した ( $p=0.0012$ 、 $0.0081$  及び  $0.0241$ )（データは示さず）。ACR50及びACR70は、16週間にわたりセクキヌマブ75～300mg用量対プラセボで一貫性のあるより大きい改善を示した（図3A及び4A）。プラセボと比較して150～300mg群でHAQ (C) スコアのベースラインからの約4倍の平均低下が16週目にあった（図6A）。

40

#### 【0275】

##### (実施例1. 4) 24週目の結果

50

24週目までに、16週目から24週目までのセクキヌマブ治療によりACR20反応は、維持され、DAS28 CRP反応は、75～300mg群でさらに改善した。HAQ(C)スコアは、16週目から24週目までのセクキヌマブ治療により75～300mg群で維持されていたか又はさらに低下した。75～300mg ACR20反応者治療群は、24週目までの期間においてHAQ(C)スコアの早期の改善を示した。ACR50反応は、最初に各用量コホートに無作為化され、その一部が20週目に増量を受けた患者において19から24%(75mg)、21から25%(150mg)及び19から24%(300mg)にさらに改善し、同様の改善が75mg～150mg群におけるACR70反応に認められた。16週目から24週目までの期間に、プラセボに無作為化された患者におけるACR20/50/70反応の増加も注目することができる。16週目までプラセボ投与のすべての患者を20週目にセクキヌマブ150mgに切り替えた。

10

**【0276】**

(実施例1.5) 52週目の結果

セクキヌマブの有効性の時間的推移に関して、16週目に反応者であった患者は、一般的にACR20(図2C)、ACR50(図3B)及びACR70(図4B)に関してそれらの反応を維持しており、最良の反応が150mg反応者コホートに認められた。同じことが、16週目における反応者において52週目までの期間に維持されていたDAS28-CRP及びHAQスコア反応についても当てはまり、この場合にも最良の反応が150mg反応者コホートに認められた(図5B、6B)。52週目のACR20、50及び70反応を図7に示すが、この場合にもこれらのすべてのパラメーターの最高反応は、150mg反応者コホートに認められた。

20

**【0277】**

生物学的不成功患者は、試験の開始時に各コホートにおける18～22%であった。20週目の後に150mgのセクキヌマブを投与した、以前に生物製剤に曝露された患者のうち、52週目に62%(13例中8例)がACR20を達成し、38%(13例中5例)がACR50を達成し、23%がACR70を達成した。これは、セクキヌマブが、抗TNF及び他の生物学的療法に不成功であった患者におけるRAを治療することができるという証拠を提供するものである。

**【実施例2】****【0278】**

C A I N 4 5 7 F 2 2 0 1における高リスクRA患者サブセットの解析

(実施例2.1) 統計解析

セクキヌマブによる治療に対するRA患者の反応を予測する指標の探索に際して、本発明者らは、C A I N 4 5 7 F 2 2 0 1試験データベースからのデータを用いてそれらの基準が、セクキヌマブによる治療に対する反応にどの程度影響を及ぼし得るか(そして影響を及ぼし得るかどうかな)を判断するために4つの2010年ACR/EULAR採点可能基準(表1参照)の2つを解析した。第1に、本発明者らは、患者がRF+及び/又は抗CCP+(すなわち、ACPA+)であるかどうかを判定するために血清学検査を解析した。第2に、本発明者らは、患者が高レベルのC反応性タンパク質(CRP)及び/又は高赤血球沈降速度(ESR)を有するかどうかを判定するために急性期反応物質の存在を解析した。

30

40

**【0279】**

解析は、主として、16週目(又は24週目に継続していた患者については52週目)までの反応を観察するために経時的に発生させた要約統計量(二値反応変数については割合、連続変数については平均値)を用いて行った。有効性変数の欠測値については最終観察の引き延ばし補完法(LOCF)を用いた。16週目(又は適宜52週目)までの期間にわたる又は特定の時点における反応を示すデータを発生させた。注目すべきことに、52週目までの結果を示すデータについては、24週目において継続していた患者からのデータのみを含めた。

**【0280】**

50

（実施例 2. 2）高リスク RA 患者におけるセクキヌマブに対する反応の解析

疾患の進行の「高リスク」を有する患者（高 CRP 及び／又は ESR 並びに陽性 RF 及び／又は ACPA に基づく）のサブグループ（すなわち、「高リスク RA 患者」）の解析は、CAIN 457 F2201 全体の試験結果と比較してセクキヌマブ治療患者における有望な結果を示したが、プラセボ群における反応は、同様な増加傾向を示さなかった。ACR20 に関しては、FAS において 16 週目にセクキヌマブ 75、150、300 mg 及びプラセボにおけるそれぞれ 46.9、46.5、53.7 及び 36% の反応が認められ（図 2 A 及び表 6）、一方、高リスクサブグループにおいて 16 週目に 48.8、57.6、58.1 及び 41.0% の反応が認められた（図 2 B 及び表 6）。同様に、FAS と比較して、また ACR50/70（表 6）、DAS28-CRP（表 7）及び HAQ（C）（データは示さず）などの他の変数について高リスクサブグループにおいて 16 及び 52 週目に高い反応率が認められた。

【0281】

FAS、高リスク RA 患者及び非高リスク RA 患者における 16 及び 52 週目の ACR20/50/70% 及び DAS28-CRP 反応の要約を表 6（ACR）及び表 7（DAS28-CRP）に示す。高リスク RA 患者及び非高リスク RA 患者における 16 週目の ACR20/50/70% 及び DAS28-CRP 反応のグラフ表示を図 8 A 及び 8 B に示す。

【0282】

【表 6】

| ACR反応               |       |                  |                  |                  |                  |                  |
|---------------------|-------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 16週目                |       | プラセボ             | 25 mg            | 75 mg            | 150 mg           | 300 mg           |
| FAS                 | ACR20 | 18/50<br>(36.0%) | 18/53<br>(34.0%) | 23/49<br>(46.9%) | 20/43<br>(46.5%) | 22/41<br>(53.7%) |
|                     | ACR50 | 3/50<br>(6.0%)   | 8/53<br>(15.1%)  | 9/49<br>(18.4%)  | 9/43<br>(20.9%)  | 7/41<br>(17.1%)  |
|                     | ACR70 | 0/50<br>(0.0%)   | 4/53<br>(7.5%)   | 1/49<br>(2.0%)   | 2/43<br>(4.7%)   | 2/41<br>(4.9%)   |
| 高リスクRA患者<br>サブグループ  | ACR20 | 16/39<br>(41.0%) | 15/44<br>(34.1%) | 21/43<br>(48.8%) | 19/33<br>(57.6%) | 18/31<br>(58.1%) |
|                     | ACR50 | 2/39<br>(5.1%)   | 7/44<br>(15.9%)  | 8/43<br>(18.6%)  | 8/33<br>(24.2%)  | 5/31<br>(16.1%)  |
|                     | ACR70 | 0/39<br>(0.0%)   | 3/44<br>(6.8%)   | 1/43<br>(2.3%)   | 2/33<br>(6.1%)   | 1/31<br>(3.2%)   |
| 非高リスクRA患者<br>サブグループ | ACR20 | 2/11<br>(18.2%)  | 3/9<br>(33.3%)   | 2/6<br>(33.3%)   | 1/10<br>(10.0%)  | 4/10<br>(40.0%)  |
|                     | ACR50 | 1/11<br>(9.1%)   | 1/9<br>(11.1%)   | 1/6<br>(16.7%)   | 1/10<br>(10.0%)  | 2/10<br>(20.0%)  |
|                     | ACR70 | 0/11<br>(0.0%)   | 1/9<br>(11.1%)   | 0/6 (0.0%)       | 0/10<br>(0.0%)   | 1/10<br>(10.0%)  |
| 52週目                |       | プラセボ             | 25 mg            | 75 mg            | 150 mg           | 300 mg           |
| FAS                 | ACR20 | 27/44<br>(61.4%) | 18/45<br>(40.0%) | 26/46<br>(56.5%) | 26/43<br>(60.5%) | 17/37<br>(45.9%) |
|                     | ACR50 | 17/44<br>(38.6%) | 5/45<br>(11.1%)  | 13/46<br>(28.3%) | 13/43<br>(30.2%) | 5/37<br>(13.5%)  |
|                     | ACR70 | 5/44<br>(11.4%)  | 2/45<br>(4.4%)   | 5/46<br>(10.9%)  | 4/43<br>(9.3%)   | 3/37<br>(8.1%)   |
| 高リスクRA患者<br>サブグループ  | ACR20 | 22/33<br>(66.7%) | 18/38<br>(47.4%) | 20/40<br>(50.0%) | 24/33<br>(72.7%) | 12/28<br>(42.9%) |
|                     | ACR50 | 14/33<br>(42.4%) | 4/38<br>(10.5%)  | 11/40<br>(27.5%) | 13/33<br>(39.4%) | 5/28<br>(17.9%)  |
|                     | ACR70 | 5/33<br>(15.2%)  | 2/38<br>(5.3%)   | 4/40<br>(10.0%)  | 10/33<br>(30.3%) | 2/28<br>(7.1%)   |
| 非高リスクRA患者<br>サブグループ | ACR20 | 5/11<br>(45.5%)  | 3/7<br>(42.9%)   | 3/6<br>(50.0%)   | 3/10<br>(30.0%)  | 4/9<br>(44.4%)   |
|                     | ACR50 | 3/11<br>(27.3%)  | 1/7<br>(14.3%)   | 2/6<br>(33.3%)   | 1/10<br>(10.0%)  | 3/9<br>(33.3%)   |
|                     | ACR70 | 0/11<br>(0.0%)   | 1/7<br>(14.3%)   | 1/6<br>(16.7%)   | 0/10<br>(0.0%)   | 1/9<br>(11.1%)   |

表6:FAS、高リスクRA患者及び非高リスクRA患者における16及び52週目のACR反応(LOC F)

【0283】

【表 7】

| DAS28-ESRのベースラインからの中央値の変化 |       |       |       |        |        |
|---------------------------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 16週目                      | プラセボ  | 25 mg | 75 mg | 150 mg | 300 mg |
| FAS                       | -0.97 | -0.84 | -1.40 | -1.23  | -1.38  |
| 高リスクRA患者サブグループ            | -1.00 | -0.65 | -1.22 | -1.81  | -1.23  |
| 非高リスクRA患者サブグループ           | -0.88 | -1.17 | -1.33 | -0.27  | -0.77  |
| 52週目                      | プラセボ  | 25 mg | 75 mg | 150 mg | 300 mg |
| FAS                       | -1.68 | -1.31 | -1.51 | -2.19  | -1.33  |
| 高リスクRA患者サブグループ            | -2.00 | -1.33 | -1.51 | -2.87  | -1.36  |
| 非高リスクRA患者サブグループ           | -1.07 | -1.11 | -1.40 | -1.43  | -1.29  |

表7:FAS、高リスクRA患者及び非高リスクRA患者における16及び52週目のDAS28-ESRのベースラインからの中央値の変化

## 【0284】

表6及び7について、52週目のデータが最初に割り付けられた治療法別に示されていることに注意すること。ACR20非反応者（及びすべてのプラセボ患者）について16週目に開始して用量の調節を行った。45例中18例の「最初の」25mg患者は、25mg投与のままであったが、27例の患者は、150mgに上方調節した。同様に、46例中23例の「最初の」75mg患者は、75mg投与のままであったが、23例は、150mgに上方調節した。43例中20例の「最初の」150mg患者は、150mg投与のままであったが、23例は、300mgに上方調節した。44例すべての「最初の」プラセボ患者は、150mgに切り替え、すべての「最初の」300mg患者は、300mg投与のままであった。

## 【0285】

表6及び7並びに図8A及び8Bからわかるように、高リスクRA患者は、一般的に非高リスクRA患者と比較してIL-17阻害に対する反応の改善を示している。16週目における高リスクRA患者と非高リスクRA患者とのACR20%及びACR50%反応（表6及び図8A）を比較すると、高リスクRA患者にセクキヌマブによるIL-17阻害への反応における用量反応を確認することができる。同様の用量反応が16及び52週目に高リスクRA患者におけるDAS28-CRPスコアに認められる（表7及び図8B）。さらに、高リスクRA患者サブセットにおける16週目のACR20%反応は、非高リスクRA患者に認められたACR20%反応と比較して25mgを超えるセクキヌマブのすべての用量で改善されている（表6及び図8A）。さらに、150mgのセクキヌマブにより治療した高リスクRA患者における16及び52週目のACR50/70%反応は、同じセクキヌマブの用量により治療した非高リスクRA患者におけるACR50/70%反応より高い。同様の結果が、16週目における150mgセクキヌマブ及び52週目におけるセクキヌマブのすべての用量についてDAS28-CRPスコアに認められる（表7及び図8B）。

## 【実施例3】

## 【0286】

ベースラインCRPの上昇を有する患者はセクキヌマブから恩恵を受ける  
（実施例3.1）試験デザイン

プラセボと比較してセクキヌマブの各種用量により治療したRA患者におけるベースライン高感度（hs）CRPレベル別に16週目におけるDAS28及びACR反応の用量反応関係进行评估すること。

## 【0287】

前述のように、試験CAIN457F2201において、メトトレキサートの投与を受

10

20

30

40

50

けていた成人RA患者（ $n = 237$ ）をセクキヌマブ25mg、75mg、150mg、300mg又はプラセボの月1回のs.c.注射を受けるように無作為化した。本発明者らは、各種ベースラインhsCRPレベル（ $\geq 0\text{mg/L}$ 、 $\geq 10\text{mg/L}$ 、 $\geq 20\text{mg/L}$ 及び $\geq 30\text{mg/L}$ ）別に16週目におけるDAS28及びACR反応の用量反応関係を評価した。

#### 【0288】

##### （実施例3.2）結果

患者背景及びベースライン特性は、すべての群にわたり同等であった。DAS28-CRPの速やかな低下がセクキヌマブ75mg、150mg、300mg群の患者に2週目と早期に認められた。12週目までに、これらの患者は、プラセボ投与患者と比較して1.2を超える臨床的に意味のあるDAS28の低下を達成した（ $P < 0.05$ ）。これらの反応は、16週目まで持続した（表8）。表8及び図9にみられるように、プラセボ又はセクキヌマブ25mg及び75mg群と比較してセクキヌマブ150mg及び300mg用量コホートについて、ベースラインhsCRPレベルに基づく、16週目のDAS28-CRP、ACR20及びACR50反応における用量依存的関係が存在する。20週目までのセクキヌマブの安全性プロファイルは、プラセボと同等であった。大部分のAEは、重症度が軽度又は中等度であり、被験薬の中止につながらなかった。

#### 【0289】

##### 【表8】

| 治療法             | DAS28/ACR | CRP $\geq 0$ | CRP $\geq 10$ | CRP $\geq 20$ | CRP $\geq 30$ |
|-----------------|-----------|--------------|---------------|---------------|---------------|
|                 | N         | 53           | 25            | 11            | 6             |
| セクキヌマブ<br>25mg  | DAS28     | -1.08        | -1.24         | -1.46         | -1.03         |
|                 | ACR20、%   | 34           | 32            | 36            | 17            |
|                 | ACR50、%   | 15           | 17            | 19            | 17            |
|                 | N         | 49           | 27            | 17            | 10            |
| セクキヌマブ<br>75mg  | DAS28     | -1.40        | -1.50         | -1.22         | -1.46         |
|                 | ACR20、%   | 47           | 49            | 47            | 41            |
|                 | ACR50、%   | 19           | 19            | 12            | 10            |
|                 | N         | 43           | 20            | 15            | 11            |
| セクキヌマブ<br>150mg | DAS28     | -1.38        | -2.05         | -2.13         | -2.09         |
|                 | ACR20、%   | 46           | 60            | 67            | 62            |
|                 | ACR50、%   | 20           | 28            | 31            | 17            |
|                 | N         | 41           | 19            | 10            | 6             |
| セクキヌマブ<br>300mg | DAS28     | -1.30        | -1.51         | -2.01         | -2.21         |
|                 | ACR20、%   | 54           | 64            | 81            | 86            |
|                 | ACR50、%   | 17           | 19            | 39            | 67            |
|                 | N         | 50           | 26            | 16            | 12            |
| プラセボ            | DAS28     | -0.83        | -0.72         | -0.47         | -0.67         |
|                 | ACR20     | 0.36         | 0.31          | 0.30          | 0.43          |
|                 | ACR50     | 0.05         | 0.03          | 0.05          | 0.07          |

表8-ベースラインにおけるCRPレベル別の16週目のDAS28-CRP、ACR20及びACR50の用量反応関係。DAS28-CRP、ACR20及びACR50データは、中央値で示す。N:患者数、「0」=0mg/ml、「10」=10mg/ml、「20」=20mg/ml、「30」=30mg/ml

#### 【0290】

結果から、セクキヌマブが疾患活動度の速やかな低下をもたらし、ベースラインhsCRPレベルにより証明される高い炎症負荷の証拠を有していた150mg又は300mg投与の患者で最大の改善が認められることがわかる。このことから、セクキヌマブが、患者が進行性疾患になるリスクを高くする因子を有する患者を含むRA患者に恩恵をもたらすことが示唆される。

#### 【実施例4】

#### 【0291】

モデリング及びシミュレーション：関節リウマチ導入レジメンデザイン

縦断データを記述するPK/PDアプローチを用いて、セクキヌマブの用量／レジメン、セクキヌマブの血漿濃度及びACR20反応の間の関係をモデル化した。これらのモデルは、関節リウマチの治療におけるセクキヌマブの第III相試験のデザインを促進するために用いた。

#### 【0292】

(実施例4.1) 方法

セクキヌマブの薬物動態のモデリング

薬物動態(PK)モデル(図10)のために、種々の臨床試験(CAIN457A1101、CAIN457A2101、CAIN457A2102、CAIN457A2103、CAIN457A2104、CAIN457A2206、CAIN457A2208、CAIN457A2209及びCAIN457F2201)のデータをプールした。2コンパートメントモデルを用いたポピュレーションアプローチを用いてセクキヌマブのPKを記述した。母数をそれらの個人間分散とともに推定した。パラメーターは、分布容積 $V1 = 2.96 \text{ L}$ 及び $V2 = 2.52 \text{ L}$ 、第1の容積からの一次クリアランス $CL = 0.169 \text{ L/日}$ 、コンパートメント間交換係数 $Q = 0.784 \text{ L/日}$ であり、皮下投与での吸収速度及び絶対生物学的利用能は、それぞれ $KA = 0.1921 \text{ /日}$ 及び $F = 76\%$ であった。体重は、セクキヌマブのクリアランス及び容積に対する共変量として特定された。

#### 【0293】

プラセボ及びセクキヌマブ治療群におけるACR20反応者率のモデリング

メトトレキセート不十分反応者患者に関するACR20モデリングデータ(表9)のために、2つの臨床試験(CAIN457A2101及びCAIN457F2201)のデータを用いた。プラセボ及び治療群について濃度－反応者確率アプローチを用いて、ACR20反応者率をモデル化した。仮定は、ACR20反応率がプラセボ及び治療群について16週まで単調に増加したということであった。単調増加曲線は、時間の対数及びセクキヌマブ濃度の平方根に依存していた。4週目(29日目)、8週目(57日目)、12週目(86日目)及び16週目(113日目)における観察ACR20(LOCF)をプラセボ及び治療群について2段階でモデル化した。

#### 【0294】

プラセボ群のACR20時間プロファイルモデル

プラセボ群におけるj番目の患者の時間 $t_i$ ( $i = 1, 2, 3, 4$ は4、8、12及び16週目を意味する)における観察ACR20を以下のように書いた。

$ACR20_{0j}(t_i)$  二項式( $1, p_0(t_i)$ )

$\text{Logit}(p_0(t_i)) = \alpha + \beta \log(t_i) / \log(t_4)$

#### 【0295】

したがって、16週目におけるプラセボ群のACR20反応率の $\logit$ は、 $\alpha + \beta$ であり、時間0においては、それは、時間ゼロにおける0の反応の確率に対応する $-\infty$ であった。

#### 【0296】

セクキヌマブ治療群のACR20時間プロファイルモデル

セクキヌマブ治療群におけるj番目の患者の時間 $t_i$ における観察ACR20を以下のように書いた。

$ACR20_j(t_i)$  二項式( $1, p(t_i)$ )

$\text{Logit}(p(t_i)) = \text{Logit}(p_0(t_i)) + \gamma(t_i) h(\text{conc}_j(t_i))$ 、ここで、 $h()$ は、個々のモデル予測濃度の平方根であった。ここで、 $\gamma$ は、時間 $t_i$ における濃度に対するACR20反応者率の感度の変化であった。

$\gamma(t_i) = \gamma_0 \log(t_i) / \log(t_4)$

#### 【0297】

したがって、セクキヌマブの効果は、 $\gamma(t_i) h(\text{conc}_j(t_i))$ により記述さ

れた。関数形  $\gamma$  は、プラセボ時間効果と同じである試験日の  $\log$  であるように選択した。言い換えると、 $h(\text{conc})$  における比例オッズを仮定した。

#### 【0298】

一般化推定式法を評価に用い、ACR20 観察反応の患者内相関を化合物対称性であると仮定した。

#### 【0299】

(実施例4.2) 結果

(実施例4.2.1) PKモデリング結果

図10においてわかるように、モデルは、無導入レジメンと比較してセクキヌマブのより高い血漿濃度を  $i.v.$  又は  $s.c.$  導入レジメンを用いて達成することができることを予測している。さらに、モデルは、0、2及び4週目に、 $i.v.$  送達される  $10\text{mg}/\text{kg}$  セクキヌマブを用いる導入レジメンが、0、1、2、3及び4週目に、 $s.c.$  送達される  $300\text{mg}$  セクキヌマブを用いる導入レジメンよりセクキヌマブの高い血漿濃度（及び速い速度で）をもたらす得ることをさらに予測している。モデル化された  $s.c.$  及び  $i.v.$  導入レジメンは、導入レジメンを欠く投与レジメンと比較して改善された反応をもたらした。

#### 【0300】

(実施例4.2.4) ACR20シミュレーション結果

ACR20 反応者モデリングの結果を表9に示す。ACR20シミュレーションは、無導入レジメン（35%）と比較して  $i.v.$ （63%）又は  $s.c.$ （57%）導入レジメンを用いてより大きいACR20反応率を達成することができることを予測している。さらに、モデルは、0、2及び4週目に  $i.v.$  送達される  $10\text{mg}/\text{kg}$  セクキヌマブを用いる導入レジメンが、0、1、2、3及び4週目に、 $s.c.$  送達される  $300\text{mg}$  セクキヌマブを用いる導入レジメンより大きいACR20反応率をもたらす得ることをさらに予測している。モデル化された  $s.c.$  及び  $i.v.$  導入レジメンは、導入レジメンを欠く投与レジメンと比較して改善された反応をもたらした。

#### 【0301】

#### 【表9】

| 導入戦略         | 導入用量-レジメン                                      | 4週目のACR20反応と95%信頼区間 |
|--------------|------------------------------------------------|---------------------|
| 無導入          | 4週ごとに300mg、s.c.                                | 35% (27-46)         |
| s.c.投与を用いる導入 | 0、1、2、3及び4週目に、300mg、s.c.<br>その後4週ごとに300mg、s.c. | 57% (41 - 76)       |
| i.v.投与を用いる導入 | 0、2及び4週目に、10mg/kg、i.v.その後<br>4週ごとに300mg、s.c.   | 63% (47 - 81)       |

表9-ACR20反応者率のシミュレーション

#### 【実施例5】

#### 【0302】

セクキヌマブは活動性強直性脊椎炎の治療において良好な安全性及び有効性を示す

(実施例5.1) 試験デザインCAIN457A2209

CAIN457A2209は、中等度から重度のASを有する患者における第II相施設共同無作為化二重盲検並行群プラセボ対照概念実証試験である。試験集団は、改訂ニューヨーク基準に従って診断されたAS、4以上の背痛及び夜間疼痛スコア（0～10ポイントスケール）、4以上のBASDAIスコア（0～10ポイントスケール）並びに最大推奨用量で少なくとも3ヵ月にわたって投与される少なくとも1つのNSAIDの現在又は以前の使用に対する不十分な反応を有する18～65歳の患者である。以前のTNF- $\alpha$ 遮断薬の使用を有する患者は、適切なウォッシュアウト期間の後に登録することを許容した。患者に試験中安定用量のNSAIDS、メトトレキサート（MTX）、スルファサラジン及びプレドニゾロンによる併用治療を継続することを許容した。しかし、活動性結

核の証拠を有する患者は除外した。

### 【0303】

30例の患者を3週間の間隔をあけたセクキヌマブ（A I N 4 5 7）10mg/kg、i. v. 又はプラセボ i. v. の2回の i. v. 注入を受けるように4：1の比率で無作為化した。患者は、28週目まで安全性について追跡調査する。A I N 4 5 7及びプラセボの6週目のA S A S 2 0反応率のベイジアン分析を行った。反応率の事前分布をベータ分布と確定し、各群の反応者の観察数について二項分布を仮定した。A Sにおける抗T N Fアルファ治療の8つの無作為化プラセボ対照試験のメタ解析から得られたプラセボ反応率の予測分布をプラセボ反応率の事前分布として用いた。この事前分布は、43例の反応者のうちの11例を観察することと同等であった（すなわち、26%の反応率）。弱い事前分布を実薬反応率（active response rate）に用いた（1.5反応者のうちの0.5を観察することと同等）。

10

### 【0304】

主要エンドポイントは、6週目に国際脊椎関節炎評価学会（A S A S）20反応を達成する患者の割合であった。

### 【0305】

（実施例5.2）結果

患者背景及びベースライン特性は、群間で同等であった。ベースラインにおける平均（SD）B A S D A Iは、セクキヌマブ治療患者で7.1（1.4）であり、プラセボ治療患者で7.2（1.8）であった。プラセボ投与の3例の患者及びA I N 4 5 7投与の2例の患者は、主として不十分な治療効果のため、主要エンドポイントの前に試験を中止した。1例の患者の有効性データは、無作為化後のプロトコル違反のため、得られなかった。6週目に、有効性解析に入ったセクキヌマブ治療患者23例中14例がA S A S 2 0反応を達成したのに対して、プラセボ治療患者では6例中1例であった（61%対17%、ポジティブ治療差（positive-treatment difference）の確率=99.8%、信頼区間11.5%、56.3%）。セクキヌマブ治療患者のA S A S 4 0及びA S A S 5/6反応は、それぞれ30%及び35%であり、平均（範囲）B A S D A I変化は、-1.8（-5.6~0.8）であった。A S A S 2 0反応者の大多数において、セクキヌマブは、治療の1週間以内に反応を誘導した。薬物動態プロファイルは、I g G 1 m A bについて予測されたものであり、他の適応症に対して投与されたセクキヌマブと同等であった。

20

30

### 【0306】

セクキヌマブが6週目にプラセボより有意に高いA S A S 2 0反応を誘導したことから、本試験の主要エンドポイントは達成された。本試験集団において早期の安全性に関する徴候は認められなかった。ここで示した中間データは、セクキヌマブが活動性強直性脊椎炎の治療に効用を有することを示唆するものである。

### 【実施例6】

### 【0307】

セクキヌマブは24週間の多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験において乾癬性関節炎の徴候及び症状を低減する

（実施例6.1）試験デザイン及び患者背景

40

C A S P A R基準を満たした活動性乾癬性関節炎（P s A）を有する42例の患者を3週間の間隔をあけたセクキヌマブ（10mg/kg）又はプラセボの2回の注射を受けるように2：1で割り付けた。主要有効性エンドポイントは、プラセボレシピエントと比較した6週目のA C R 2 0反応者の割合であった（片側p値<0.1）。プロトコルに従って、欠測データについてデータ補完は行わなかった（脱落を欠測として扱った）。

### 【0308】

セクキヌマブ投与の25例（89%）の患者及びプラセボ投与の10例（71%）が試験を完了した。5例の患者（セクキヌマブの4例及びプラセボの1例）は、プロトコル違反のため、有効性解析から除外した。セクキヌマブ投与の3例（11%）の患者及びプラセボ投与の4例（29%）は、有効性の欠如又は同意の撤回のため早期に中止した。患

50

者背景及びベースライン特性は、年齢、性及び平均（SD）SJC（セクキヌマブ対プラセボ）：8.3（5.6）対9.5（5.4）、TJC 23.5（19.4）対22.6（11.0）、DAS28 4.8（1.2）対4.8（1.2）、MASES 3.0（4.1）対3.4（2.3）を含むパラメーターについて群間で均衡していた。共存性乾癬、事前のTNFi曝露及びDMARDSとの併用投与は、それぞれセクキヌマブ投与の23例（98%）、11例（46%）及び21例（88%）の患者に、プラセボ投与の11例（89%）、5例（38%）及び10例（70%）に存在していた。

#### 【0309】

（実施例6.2）結果

6週目のACR20反応率は、セクキヌマブ投与で39%（9/23）であったのに対してプラセボ投与で23%（3/13）であった（ $P=0.27$ ）。ACR20反応率は、12週目に39%（9/23）対15%（2/13）、28週目に43%（10/23）対18%（2/11）（それぞれセクキヌマブ対プラセボ）であった。6週目のACR50及びACR70反応率（セクキヌマブ対プラセボ）は、それぞれ17%対8%及び9%対0%であった。ベースラインと比較した6週目のCRPの低減がセクキヌマブ投与で認められた（ベースラインにおける5.0 [0.3, 43.0] の中央値 [範囲] 対6週目における3.0 [0.2, 15.2]）が、プラセボ投与では認められなかった（ベースラインにおける3.9 [1.3, 39.7] 対6週目における5.0 [0.8, 29.6]）。同様な低減がESRについて認められ、急性期パラメーターの低減が28週目まで維持されていた。有害事象（AE）の全体的な率は、セクキヌマブとプラセボとで同等であった（26件（94%）対11件（79%））。1件の重度の有害事象（手の蜂巣炎）がセクキヌマブ投与で発生し、それは、被験薬に関連すると治験責任医師により推測されなかった。7件の重篤なAEが4例のセクキヌマブ患者（腱断裂/手根管症候群/蜂巣炎、肥満、転倒、乳癌 [投与前に診断され、組み入れはプロトコル違反を構成する]）及び1例のプラセボ（多発性関節炎）で報告された。感染が16例（57%）のセクキヌマブ投与患者及び7例（50%）のプラセボ投与患者で報告された。

#### 【0310】

セクキヌマブの安全性プロファイルは、全般的に良好であった。主要エンドポイントは達成されなかったが、実質的な割合の患者が28週目まで臨床スコア及び急性期パラメーターの速やか且つ持続的な改善を示した。有益な臨床的効果の傾向があることは、臨床の有効性を評価するためにデザインされたより大規模な臨床試験の論理的根拠を裏付けている。

#### 【実施例7】

#### 【0311】

セクキヌマブに関する薬物動態（PK）情報

上記の実施例で述べたものを含む様々な試験から得られたデータに基づいて、セクキヌマブに関する以下のPK情報を得た（表10）。

#### 【0312】

【表 10】

|        |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                     |                     |                       |                     |                     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |      |     |      |      |     |
|--------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|------|------|-----|
| 実験     | 導入                               | 90kgのヒトの第3回目の10mg/kg、i.v.注入の終了時の平均C <sub>max</sub> 401 μ g/ml(患者間変動30%～40%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |                     |                       |                     |                     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |      |     |      |      |     |
|        | 維持(75、150又は300mg、s.c.月1回)        | 75kgのヒトの平均定常状態トラフレベル(患者間変動30%):<br>9.4 μ g/ml(例えば、75mg用量)<br>17.3 μ g/ml(例えば、150mg用量)<br>31 μ g/ml(例えば、300mg用量)<br><br>定常状態におけるAUCタウ範囲:<br>314mg*日/L(例えば、75mg用量)<br>628mg*日/L(例えば、150mg用量)<br>1256mg*日/L(例えば、300mg用量)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |                     |                       |                     |                     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |      |     |      |      |     |
| シミュレート | 導入                               | 75kgのヒトの第1回目の投与後の平均C <sub>max</sub> 240 μ g/ml及び第3回目のi.v.注入後の360 μ g/ml。トラフレベルは、10週間にわたり80 μ g/mlを超えて維持されていた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                     |                     |                       |                     |                     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |      |     |      |      |     |
|        | 維持(75、150又は300mg、s.c.8週目に始めて月1回) | 75kgのヒトの平均定常状態トラフレベル:<br>8.0 μ g/ml(例えば、75mg用量)<br>17 μ g/ml(例えば、150mg用量)<br>30 μ g/ml(例えば、300mg用量)<br><br>定常状態におけるAUCタウ(mg*日/L)(q025及びq975は、患者の95%を有するAUC範囲をもたらす):<br><table><tr><td>用量</td><td>AUC<sub>mean</sub></td><td>AUC<sub>median</sub></td><td>AUC<sub>q025</sub></td><td>AUC<sub>q975</sub></td></tr><tr><td>75</td><td>331</td><td>309</td><td>128</td><td>657</td></tr><tr><td>150</td><td>661</td><td>618</td><td>257</td><td>1315</td></tr><tr><td>300</td><td>1323</td><td>1237</td><td>513</td><td>2629</td></tr></table> | 用量                  | AUC <sub>mean</sub> | AUC <sub>median</sub> | AUC <sub>q025</sub> | AUC <sub>q975</sub> | 75 | 331 | 309 | 128 | 657 | 150 | 661 | 618 | 257 | 1315 | 300 | 1323 | 1237 | 513 |
| 用量     | AUC <sub>mean</sub>              | AUC <sub>median</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | AUC <sub>q025</sub> | AUC <sub>q975</sub> |                       |                     |                     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |      |     |      |      |     |
| 75     | 331                              | 309                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 128                 | 657                 |                       |                     |                     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |      |     |      |      |     |
| 150    | 661                              | 618                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 257                 | 1315                |                       |                     |                     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |      |     |      |      |     |
| 300    | 1323                             | 1237                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 513                 | 2629                |                       |                     |                     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |      |     |      |      |     |

表10:セクキヌマブの実験及びシミュレート薬物動態値

## 【0313】

さらに、セクキヌマブが約7~8日の $T_{\max}$ 及び約30日の消失半減期を有することが確認された。このPK情報は、関節炎、例えば、RA、例えば、高リスクRAの治療のための種々の投与レジメンをデザインするために用いることができる。このPK情報を用いて、実施例で用いた用量と異なる用量のIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17受容体抗体)を送達、或いは実施例で用いたのと同じ用量(ただし、実施例で用いた時点と異なる時点に供給される)を送達することができる。同じPKプロファイルを維持することにより、たとえ投与レジメン又は用量が変化するとしても、当業者は、高リスクRA患者の治療を含む関節炎の治療のためにIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、セクキヌマブなどのIL-17抗体)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17受容体抗体)を用いることができると期待される。

## 【実施例8】

## 【0314】

IL-17アンタゴニストを含む医薬組成物/薬剤

10

20

30

40

50

高い力価の製品、例えば、150mgのセクキヌマブの単位用量を有するバイアルを開発する目的で、セクキヌマブ原薬を用いた処方試験を開始した。各種安定化剤（マンニトール、グリシン、アルギニンHCl）と組み合わせた4種のスクロースベースの製剤を、12ヵ月間にわたる実際、加速及びストレス条件での安定性プログラムに含めた（表11）。

【0315】

【表11】

| 種類          | AIN457濃度 | 緩衝液       | 安定化/賦形剤                   | 界面活性剤          | pH  |
|-------------|----------|-----------|---------------------------|----------------|-----|
| 凍結乾燥の前      |          |           |                           |                |     |
| 1           | 50mg/mL  | 10mMヒスチジン | 90mMスクロース                 | 0.02%ポリソルベート80 | 5.8 |
| 2           | 50mg/mL  | 10mMヒスチジン | 20mMスクロース、<br>60mMマンニトール  | 0.02%ポリソルベート80 | 5.8 |
| 3           | 50mg/mL  | 10mMヒスチジン | 70mMスクロース、<br>20mMグリシン    | 0.02%ポリソルベート80 | 5.8 |
| 4           | 50mg/mL  | 10mMヒスチジン | 65mMスクロース、<br>15mMアルギニン   | 0.02%ポリソルベート80 | 5.8 |
| 凍結乾燥体の再構成の後 |          |           |                           |                |     |
| 1           | 150mg/mL | 30mMヒスチジン | 270mMスクロース                | 0.06%ポリソルベート80 | 5.8 |
| 2           | 150mg/mL | 30mMヒスチジン | 60mMスクロース、<br>180mMマンニトール | 0.06%ポリソルベート80 | 5.8 |
| 3           | 150mg/mL | 30mMヒスチジン | 210mMスクロース、<br>60mMグリシン   | 0.06%ポリソルベート80 | 5.8 |
| 4           | 150mg/mL | 30mMヒスチジン | 195mMスクロース、<br>45mMアルギニン  | 0.06%ポリソルベート80 | 5.8 |

表11-安定性試験に含めた製剤

【0316】

すべての製剤を、Flurotec（登録商標）B2被覆分散構成（lyo configuration）栓で施栓した6mLのI型ガラスバイアルに3.6mL（20%過剰充填）充填し、保存的凍結乾燥サイクル（表12）を用いて凍結乾燥した。

【0317】

【表12】

| ステップ | 操作      | 時刻[時:分] | 棚温度       | チャンバー圧力       |
|------|---------|---------|-----------|---------------|
| 1    | バイアル装填  | 必要に応じて  | 20℃       | 周囲圧力          |
| 2    | 冷却      | 00:30   | 5℃        | 周囲圧力          |
| 3    | 5℃に保持   | 03:00   | 5℃        | 周囲圧力          |
| 4    | 凍結ランプ   | 01:24   | 5℃から-37℃  | 周囲圧力          |
| 5    | 凍結保持    | 06:00   | -37℃      | 周囲圧力          |
| 6    | チャンバー真空 | 00:10   | -37℃      | 0.2 mbar      |
| 7    | 一次乾燥ランプ | 16:00   | -37℃から25℃ | 0.2 mbar      |
| 8    | 二次乾燥    | 24:00   | 25℃       | 0.2 mbar      |
| 9    | バイアル施栓  |         | 25℃       | 850 ± 50 mbar |

表12-凍結乾燥サイクル条件

【0318】

セクキヌマブの安定性は、ケーキの外観、pH、再構成時間、カールフィッシャーによる残留水分、SE-HPLCによる凝集体及び分解生成物、還元条件下でのSDS-PAGEによる不純物、LLSによる平均分子量、RP-HPLCによる分解生成物及びシタミンCEXによる理論的活性の測定により製剤においてモニターした。重量オスモル濃度及び粘度は、最初の時点に注射用水による3:1再構成の後に測定した（表13）。

【0319】

10

20

30

40

【表 1 3】

| 種類 | 製剤                    | 重量オスモル濃度<br>(mOsm/Kg) | 粘度(mPa*s) |
|----|-----------------------|-----------------------|-----------|
| 1  | 270mMスクロース            | 452                   | 10.8      |
| 2  | 60mMスクロース、180mMマンニトール | 388                   | 10.3      |
| 3  | 210mMスクロース、60mMグリシン   | 440                   | 10.5      |
| 4  | 195mMスクロース、45mMアルギニン  | 421                   | 9.7       |

表13-所定の製剤の重量オスモル濃度及び粘度値

## 【0 3 2 0】

重量オスモル濃度値は、240mOsm/Kgより高いという欧州薬局方受入基準の限界内に十分にあり、粘度結果は、10mPa\*sの受入範囲にあった。実際の温度条件で保存した試料の12ヵ月安定性データは、異なる安定化剤を含む製剤間の純度プロファイルの差を示さなかった。保存後に凍結乾燥体ケーキの外観及びpHの製剤間の有意な差は認められなかったが、マンニトールを含む製剤は、他の製剤と比較したとき、わずかに長い再構成時間を示した（6分対3分）。含水率は、製剤に無関係に約0.2%から0.4%に増加した（データは示さず）。SEHPLCによる凝集体は、約0.9%から1.4%に増加したのに対して、分解生成物は、定量限界以下であった（データは示さず）。AIN457の平均分子量は、保存の後に約155kDaと未変化のままであった。総RP-HPLC種の出発レベルは、約8.5~10%であり、5℃で12ヵ月の保存後に14.6%まで有意に増加した（データは示さず）。これらのレベルは1ヵ月以上の保存でプラトーに達したことは注目すべきである。シスタミンCEXによるAIN457活性は、98~99%に維持されていた（データは示さず）。加速及びストレス温度条件で保存した試料の6ヵ月安定性データから、スクロース+マンニトールを含む製剤は、保存後の最長再構成時間（6分対3分）、最高凝集生成物レベル及びRP-HPLC分解生成物の生成の点で他の製剤と明らかに異なっていたことが明らかになった。保存後に凍結乾燥体ケーキの外観及びpHの製剤間の有意な差は認められなかった。含水率は、40℃で6ヵ月の保存後に組成物に無関係に約0.2%から0.6~0.7%に増加した（データは示さず）。スクロースを含む製剤は、さらにマンニトール、グリシン及びアルギニンHClを含む他の製剤よりわずかに低い凝集レベルを示した（SEHPLCによる5.2%対5.8~6.8%）。すべての製剤について、分解生成物は、定量限界以下であった（データは示さず）。AIN457の平均分子量は、40℃で6ヵ月の保存の後に約160kDaと未変化のままであった。総RP-HPLC分解生成物は、40℃で6ヵ月の保存の後に独立型スクロースベースの製剤又はアルギニンHClを含む製剤において、他の2つの製剤における32.8及び35.6%と比較したとき、31.0%及び31.4%までのわずかに低いレベルであった（データは示さず）。シスタミンCEXによるAIN457活性は、94~95%に維持されていた（データは示さず）。

## 【0 3 2 1】

試験の結果は、凍結乾燥前の10mMヒスチジン、0.02%ポリソルベート80、pH5.8中50mg/mLの90mMスクロースベースの製剤が1.0mLの注射用水による3:1再構成の後の150mg/mL AIN457、30mM L-ヒスチジン緩衝液pH5.8、270mMスクロース及び0.06%ポリソルベート80を含む市販製剤の最も適切な候補であったことを示した。

本願は以下の発明を包含する。

【項1】治療上有効量のIL-17アンタゴニストを高リスクRA患者に投与するステップを含む、関節リウマチ（RA）を治療する方法。

【項2】a) 患者が高リスクRA患者であることに基づいて治療を目的として患者を選択するステップと、

b) 治療上有効量のIL-17アンタゴニストを患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ（RA）を治療する方法。

[項 3] 前記投与するステップが、IL-17 アンタゴニストを約 10 mg/kg の用量で 3 回前記患者に静脈内投与するステップを含み、前記用量のそれぞれを隔週に投与する、項 1 又は 2 に記載の方法。

[項 4] 前記投与するステップが、IL-17 アンタゴニストを約 75 mg～約 150 mg の用量で前記患者に皮下投与するステップを含み、前記用量のそれぞれを月 1 回投与する、項 1 又は 2 に記載の方法。

[項 5] 前記投与するステップが、

a) IL-17 アンタゴニストを導入レジメン中に高リスク RA 患者に投与するステップと、

b) その後、IL-17 アンタゴニストを維持レジメン中に患者に投与するステップとを含む、項 1 又は 2 に記載の方法。

10

[項 6]

導入レジメンが、IL-17 アンタゴニストを約 10 mg/kg の用量で 3 回患者に静脈内投与するステップを含む、項 5 に記載の方法。

[項 7]

約 10 mg/kg の第 1 の用量をゼロ週目に送達し、約 10 mg/kg の第 2 の用量を 2 週目に送達し、約 10 mg/kg の第 3 の用量を 4 週目に送達する、項 6 に記載の方法。

[項 8]

維持レジメンが、IL-17 アンタゴニストを約 75 mg～約 300 mg で患者に皮下投与するステップを含む、項 5 に記載の方法。

20

[項 9]

維持レジメンが、月 2 回、月 1 回、2 ヶ月ごと又は 3 ヶ月ごとに IL-17 アンタゴニストを約 75 mg～約 300 mg で患者に皮下投与するステップを含む、項 8 に記載の方法。

[項 10]

維持レジメンが、8 週目に始めて、月 2 回、月 1 回、2 ヶ月ごと又は 3 ヶ月ごとに、IL-17 アンタゴニストを約 75 mg～約 150 mg で患者に皮下投与するステップを含む、項 9 に記載の方法。

[項 11]

維持レジメンが、8 週目に始めて、月 1 回、IL-17 アンタゴニストを約 75 mg 又は約 150 mg で患者に皮下投与するステップを含む、項 10 に記載の方法。

30

[項 12]

高リスク RA 患者が、

a) リウマチ因子 (RF+)、抗シトルリン化タンパク質抗体 (ACPA+) について血清反応陽性、又は RF+ 及び ACPA+ の両方であり、且つ

b) 高レベルの C 反応性タンパク質 (CRP)、高赤血球沈降速度 (ESR)、又は高レベルの CRP 及び高 ESR の両方を有する、

項 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

[項 13]

hsCRP により測定するとき、高レベルの CRP が 10 mg/L 以上である、項 12 に記載の方法。

40

[項 14]

高 ESR が 28 mm/時以上である、項 12 に記載の方法。

[項 15]

a) RF+、ACPA+、又は RF+ 及び ACPA+ の両方であり、且つ

b) 高レベルの CRP、高 ESR、又は高レベルの CRP 及び高 ESR の両方を有すること

に基づいて治療を目的として患者を選択するという条件で、治療上有効量の IL-17 アンタゴニストを患者に投与するステップを含む、関節リウマチ (RA) を治療する方法。

50

[項 1 6]

前記投与するステップが、

a) I L - 1 7 アンタゴニストを導入レジメン中に患者に投与するステップと、

b) その後、I L - 1 7 アンタゴニストを維持レジメン中に患者に投与するステップとを含む、項 1 5 に記載の方法。

[項 1 7]

導入レジメンが、I L - 1 7 アンタゴニストを約 1 0 m g / k g の用量で 3 回患者に投与するステップを含む、項 1 6 に記載の方法。

[項 1 8]

約 1 0 m g / k g の第 1 の用量をゼロ週目に送達し、約 1 0 m g / k g の第 2 の用量を 2 週目に送達し、約 1 0 m g / k g の第 3 の用量を 4 週目に送達する、項 1 7 に記載の方法。

10

[項 1 9]

維持レジメンが、I L - 1 7 アンタゴニストを約 7 5 m g ~ 約 3 0 0 m g で患者に投与するステップを含む、項 1 6 に記載の方法。

[項 2 0]

維持レジメンが、月 2 回、月 1 回、2 ヶ月ごと又は 3 ヶ月ごとに I L - 1 7 アンタゴニストを約 7 5 m g ~ 約 3 0 0 m g で患者に皮下投与するステップを含む、項 1 9 に記載の方法。

[項 2 1]

20

維持レジメンが、8 週目に始めて、月 2 回、月 1 回、2 ヶ月ごと又は 3 ヶ月ごとに、I L - 1 7 アンタゴニストを約 7 5 m g ~ 約 1 5 0 m g で患者に皮下投与するステップを含む、項 2 0 に記載の方法。

[項 2 2]

維持レジメンが、8 週目に始めて、月 1 回、I L - 1 7 アンタゴニストを約 7 5 m g 又は約 1 5 0 m g で患者に皮下投与するステップを含む、項 2 1 に記載の方法。

[項 2 3]

I L - 1 7 アンタゴニストを投与する前に、患者が、免疫抑制薬、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)、疼痛管理薬、ステロイド、非ステロイド抗炎症薬 (NSAID)、サイトカインアンタゴニスト、骨同化作用薬、骨抗吸収薬及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの抗リウマチ薬を投与するステップを含む以前の RA 治療を受けた、項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

30

[項 2 4]

I L - 1 7 アンタゴニストを投与する前に、患者が、DMARD、TNF アルファアンタゴニスト又はメトトレキセートによる治療に対して不十分な反応を示した、不成功を示した又は不耐性であった、項 2 3 に記載の方法。

[項 2 5]

免疫抑制薬、DMARD、疼痛管理薬、ステロイド、NSAID、サイトカインアンタゴニスト、骨同化作用薬、骨抗吸収薬及びそれらの組合せからなる群から選択される治療上有効量の少なくとも 1 つの抗リウマチ薬を患者にさらに投与するステップを含む、項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

40

[項 2 6]

a) I L - 1 7 アンタゴニストを約 1 0 m g / k g の用量で 3 回、高リスク RA 患者に投与する (3 回の用量をそれぞれ隔週に送達する) ステップと、

b) その後、I L - 1 7 アンタゴニストを約 7 5 m g ~ 約 1 5 0 m g で、第 3 の静脈内用量の送達から 1 ヶ月目に始めて毎月患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ (RA) を治療する方法。

[項 2 7]

a)

i. 患者が RF +、ACPA +、又は RF + 及び ACPA + の両方であり、且つ

50

i i. 患者が高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有する

という基準に基づいてRAを有する患者を選択するステップと、

b) IL-17アンタゴニストを約10mg/kgの用量で3回患者に投与する(第1の用量をゼロ週目に送達し、第2の用量を2週目に送達し、第3の用量を4週目に送達する)ステップと、

c) その後、8週目に始めて、月2回、月1回、2ヵ月ごと又は3ヵ月ごとに、IL-17アンタゴニストを約75mg～約150mgで患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ(RA)を治療するための治療レジメン。

[項28]

a) 患者からの試料を

i. リウマチ因子(RF)、抗シトルリン化タンパク質抗体(ACPA)、又はRF及びACPA、並びに

ii. C反応性タンパク質(CRP)、赤血球沈降速度(ESR)又はCRP及びESRの両方

についてアッセイするステップと、

b) その後、患者がRF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+であり、且つ患者が高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRを有する場合に、IL-17アンタゴニストを患者に投与するステップとを含む、関節リウマチ(RA)を治療する方法。

[項29]

a) リウマチ因子(RF)、抗シトルリン化タンパク質抗体(ACPA)、又はRF及びACPA、並びに

b) C反応性タンパク質(CRP)、赤血球沈降速度(ESR)、又はCRP及びESRの両方

について患者からの試料をアッセイするステップを含み、

患者がRF+、ACPA+、又はRF+及びACPA+であり、患者が高レベルのCRP、高ESR、又は高レベルのCRP及び高ESRを有する場合、患者がIL-17アンタゴニストによるRAの治療に反応する可能性がある、

RA患者がIL-17アンタゴニストによる治療に反応する可能性を判断する方法。

[項30]

IL-17アンタゴニストを高リスクRA患者に投与することを特徴とする、関節リウマチ(RA)を治療するのに用いるIL-17アンタゴニスト。

[項31]

患者が高リスクRA患者であることに基いて治療を目的として選択される患者にIL-17アンタゴニストを投与することを特徴とする、関節リウマチ(RA)を治療するのに用いるIL-17アンタゴニスト。

[項32]

約10mg/kgの用量で3回投与し、前記用量のそれぞれを隔週に投与する、項30又は31に記載の用いるIL-17アンタゴニスト。

[項33]

約75mg～約300mgの用量で投与し、前記用量のそれぞれを月1回投与する、項30又は31に記載の用いるIL-17アンタゴニスト。

[項34]

導入レジメン中とそれに続く維持レジメン中にそれを必要とする患者に投与する、項30又は31に記載の用いるIL-17アンタゴニスト。

[項35]

導入レジメンが、IL-17アンタゴニストを約10mg/kgの用量で3回患者に静脈内投与するステップを含む、項34に記載の用いるIL-17アンタゴニスト。

[項36]

10

20

30

40

50

約 10 mg/kg の第 1 の用量をゼロ週目に送達し、約 10 mg/kg の第 2 の用量を 2 週目に送達し、約 10 mg/kg の第 3 の用量を 4 週目に送達する、項 35 に記載の用いる IL-17 アンタゴニスト。

[項 37]

維持レジメンが、IL-17 アンタゴニストを約 75 mg～約 300 mg で患者に皮下投与するステップを含む、項 34 に記載の用いる IL-17 アンタゴニスト。

[項 38]

維持レジメンが、8 週目に始めて、月 2 回、月 1 回、2 ヶ月ごと又は 3 ヶ月ごとに、IL-17 アンタゴニストを約 75 mg～約 300 mg で患者に皮下投与するステップを含む、項 37 に記載の用いる IL-17 アンタゴニスト。

10

[項 39]

維持レジメンが、8 週目に始めて、月 2 回、月 1 回、2 ヶ月ごと又は 3 ヶ月ごとに、IL-17 アンタゴニストを約 75 mg～約 150 mg で患者に皮下投与するステップを含む、項 38 に記載の用いる IL-17 アンタゴニスト。

[項 40]

維持レジメンが、8 週目に始めて、月 1 回、IL-17 アンタゴニストを約 75 mg 又は約 150 mg で患者に皮下投与するステップを含む、項 39 に記載の方法。

[項 41]

高リスク RA 患者が、

a) リウマチ因子 (RF+)、抗シトルリン化タンパク質抗体 (ACPA+) について血清反応陽性、又は RF+ 及び ACPA+ の両方であり、且つ

20

b) 高レベルの C 反応性タンパク質 (CRP)、高赤血球沈降速度 (ESR)、又は高レベルの CRP 及び高 ESR の両方を有する、

項 30 から 40 のいずれか一項に記載の用いる IL-17 アンタゴニスト。

[項 42]

hsCRP により測定するとき、高レベルの CRP が 10 mg/L 以上である、項 41 に記載の用いる IL-17 アンタゴニスト。

[項 43]

高 ESR が 28 mm/時以上である、項 41 に記載の用いる IL-17 アンタゴニスト。

30

[項 44]

a) RF+、ACPA+、又は RF+ 及び ACPA+ の両方であり、且つ

b) 高レベルの CRP、高 ESR、又は高レベルの CRP 及び高 ESR の両方を有すること

に基づいて治療を目的として患者を選択するという条件で、IL-17 アンタゴニストを患者に投与することを特徴とする、関節リウマチ (RA) を治療するのに用いる IL-17 アンタゴニスト。

[項 45]

IL-17 アンタゴニストを導入レジメン中に患者に投与し、その後、維持レジメン中に患者に投与することを特徴とする、項 44 に記載の用いる IL-17 アンタゴニスト。

40

[項 46]

導入レジメンが、IL-17 アンタゴニストを約 10 mg/kg の用量で 3 回患者に投与するステップを含む、項 45 に記載の用いる IL-17 アンタゴニスト。

[項 47]

約 10 mg/kg の第 1 の用量をゼロ週目に送達し、約 10 mg/kg の第 2 の用量を 2 週目に送達し、約 10 mg/kg の第 3 の用量を 4 週目に送達する、項 46 に記載の用いる IL-17 アンタゴニスト。

[項 48]

維持レジメンが、IL-17 アンタゴニストを約 75 mg～約 300 mg で患者に投与するステップを含む、項 45 に記載の用いる IL-17 アンタゴニスト。

50

[項 4 9]

維持レジメンが、月 2 回、月 1 回、2 ヶ月ごと又は 3 ヶ月ごとに I L - 1 7 アンタゴニストを約 7 5 m g ~ 約 3 0 0 m g で患者に皮下投与するステップを含む、項 4 8 に記載の用いる I L - 1 7 アンタゴニスト。

[項 5 0]

維持レジメンが、8 週目に始めて、月 2 回、月 1 回、2 ヶ月ごと又は 3 ヶ月ごとに、I L - 1 7 アンタゴニストを約 7 5 m g ~ 約 1 5 0 m g で患者に皮下投与するステップを含む、項 4 9 に記載の用いる I L - 1 7 アンタゴニスト。

[項 5 1]

維持レジメンが、8 週目に始めて、月 1 回、I L - 1 7 アンタゴニストを約 7 5 m g 又は約 1 5 0 m g で患者に皮下投与するステップを含む、項 5 0 に記載の使用。

10

[項 5 2]

I L - 1 7 アンタゴニストを投与する前に、患者が、免疫抑制薬、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)、疼痛管理薬、ステロイド、非ステロイド抗炎症薬 (NSAID)、サイトカインアンタゴニスト、骨同化作用薬、骨抗吸収薬及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの抗リウマチ薬を投与するステップを含む以前の RA 治療を受けた、項 3 0 から 5 1 のいずれか一項に記載の用いる I L - 1 7 アンタゴニスト。

[項 5 3]

I L - 1 7 アンタゴニストを投与する前に、患者が、DMARD、TNF アルファアンタゴニスト又はメトトレキサートによる治療に対して不十分な反応を示した、不成功を示した又は不耐性であった、項 5 3 に記載の用いる I L - 1 7 アンタゴニスト。

20

[項 5 4]

免疫抑制薬、DMARD、疼痛管理薬、ステロイド、NSAID、サイトカインアンタゴニスト、骨同化作用薬、骨抗吸収薬及びそれらの組合せからなる群から選択される治療上有効量の少なくとも 1 つの抗リウマチ薬を患者にさらに投与するステップを含む、項 3 0 から 5 1 のいずれか一項に記載の用いる I L - 1 7 アンタゴニスト。

[項 5 5]

I L - 1 7 アンタゴニストを

a) 約 1 0 m g / k g の用量で 3 回、高リスク RA 患者に投与し (3 回の用量をそれぞれ隔週に送達する)、

30

b) その後、第 3 の静脈内用量の送達から 1 ヶ月目に始めて、毎月約 7 5 m g ~ 約 1 5 0 m g の用量で患者に投与することを特徴とする、関節リウマチ (RA) を治療するのに用いる I L - 1 7 アンタゴニスト。

[項 5 6]

a) 患者からの試料を

i. リウマチ因子 (RF)、抗シトルリン化タンパク質抗体 (ACPA)、又は RF 及び ACPA、並びに

ii. C 反応性タンパク質 (CRP)、赤血球沈降速度 (ESR) 又は CRP 及び ESR の両方についてアッセイし、

40

b) 患者が RF +、ACPA +、又は RF + 及び ACPA + であり、且つ患者が高レベルの CRP、高 ESR、又は高レベルの CRP 及び高 ESR を有する場合に、I L - 1 7 アンタゴニストを患者に投与する

ことを特徴とする、関節リウマチ (RA) を治療するのに用いる I L - 1 7 アンタゴニスト。

[項 5 7]

I L - 1 7 アンタゴニストを高リスク RA 患者に投与することを特徴とする、RA を治療するための薬剤の製造のための I L - 1 7 アンタゴニストの使用。

[項 5 8]

50

IL-17アンタゴニストを導入レジメン中とそれに続く維持レジメン中に高リスクRA患者に投与することを特徴とする、RAを治療するための薬剤の製造のためのIL-17アンタゴニストの使用。

[項59]

高リスクRA患者に投与する、IL-17アンタゴニストを有効成分として含む、RAを治療するための医薬組成物。

[項60]

導入レジメン中とそれに続く維持レジメン中に高リスクRA患者に投与する、IL-17アンタゴニストを有効成分として含む、RAを治療するための医薬組成物。

[項61]

高リスクRA患者が、

a) リウマチ因子(RF+)、抗シトルリン化タンパク質抗体(ACPA+)について血清反応陽性、又はRF+及びACPA+の両方であり、且つ

b) 高レベルのC反応性タンパク質(CRP)、高赤血球沈降速度(ESR)、又は高レベルのCRP及び高ESRの両方を有する、

項57若しくは58に記載の使用、又は項59若しくは60に記載の医薬組成物。

[項62]

a) 高リスクRA患者を選択するステップと、

b) 0、2及び4週目に、IL-17アンタゴニストを約10mg/kgで患者に投与するステップと、

c) その後、8週目に始めて月1回、IL-17アンタゴニストを約75mg～約150mgで患者に投与するステップと

を含む、RAを治療するための治療レジメン。

[項63]

a) 導入レジメン中にIL-17結合性分子をそれを必要とする患者に投与して、約360µg/mlのIL-17結合性分子の平均最高血漿濃度(C<sub>max</sub>)をもたらすステップと、

b) その後、維持レジメン中に患者にIL-17結合性分子を投与して、

i) 約8µg/ml～約30µg/mlのIL-17結合性分子の平均定常状態トラフレベル及び/又は

ii) 約331mg\*日/L～約1323mg\*日/Lの定常状態における平均AUCタウ

をもたらすステップと

を含む、RA患者又は高リスクRA患者を治療する方法。

[項64]

IL-17結合性分子を

a) 導入レジメン中に患者に投与して、約360µg/mlのIL-17結合性分子の平均最高血漿濃度(C<sub>max</sub>)をもたらし、

b) その後、維持レジメン中に患者に投与して、

i) 約8µg/ml～約30µg/mlのIL-17結合性分子の平均定常状態トラフレベル及び/又は

ii) 約331mg\*日/L～約1323mg\*日/Lの定常状態における平均AUCタウ

をもたらす

ことを特徴とする、RA患者又は高リスクRA患者を治療するのに用いるIL-17結合性分子。

[項65]

導入レジメンが、10週間の期間にわたり80µg/mlを超えるIL-17結合性分子のトラフレベルを維持する、項63に記載の方法又は項64に記載の使用。

[項66]

維持レジメンが、約  $8 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～ 約  $17 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均定常状態トラフレベルをもたらす、項 63 に記載の方法又は項 64 に記載の使用。

[項 67]

維持が、約  $8 \mu\text{g}/\text{ml}$  又は 約  $17 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均定常状態トラフレベルをもたらす、項 66 に記載の方法又は使用。

[項 68]

a) 導入レジメン中に IL-17 結合性分子をそれを必要とする患者に投与して、約  $401 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均最高血漿濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) をもたらすステップと、

b) その後、維持レジメン中に患者に IL-17 結合性分子を投与して、

i) 約  $9.4 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～ 約  $31 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均定常状態トラフレベル及び/又は

ii) 約  $314 \text{mg} \cdot \text{日}/\text{L}$  ～ 約  $1256 \text{mg} \cdot \text{日}/\text{L}$  の定常状態における平均 AUC

タウ

をもたらすステップと

を含む、高リスク RA 患者を治療する方法。

[項 69]

IL-17 結合性分子を

a) 導入レジメン中に患者に投与して、約  $401 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均最高血漿濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) をもたらし、

b) その後、維持レジメン中に患者に投与して、

i) 約  $9.4 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～ 約  $31 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均定常状態トラフレベル及び/又は

ii) 約  $314 \text{mg} \cdot \text{日}/\text{L}$  ～ 約  $1256 \text{mg} \cdot \text{日}/\text{L}$  の定常状態における平均 AUC

タウ

をもたらすことを特徴とする、乾癬を治療するのに用いる IL-17 結合性分子。

[項 70]

維持レジメンが、約  $9.4 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～ 約  $17.3 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均定常状態トラフレベルをもたらす、項 68 に記載の方法又は項 69 に記載の使用。

[項 71]

維持が、約  $9.4 \mu\text{g}/\text{ml}$  又は 約  $17.3 \mu\text{g}/\text{ml}$  の IL-17 結合性分子の平均定常状態トラフレベルをもたらす、項 70 に記載の方法又は使用。

[項 72]

導入レジメンが、IL-17 結合性分子の隔週の i.v. 投与を含む、項 63 若しくは 68 に記載の方法又は項 64 若しくは 69 に記載の使用。

[項 73]

維持レジメンが、IL-17 結合性分子の月 1 回の s.c. 投与を含む、項 63 若しくは 68 に記載の方法又は項 64 若しくは 69 に記載の使用。

[項 74]

a) 患者における関節リウマチ (RA) の治療に用いる IL-17 アンタゴニストを含む医薬組成物と、

b) 患者に前記医薬組成物を投与する方法を記述した使用説明書と

を含み、患者が i) RF+、ACPA+、又は RF+ 及び ACPA+ の両方であり、且つ

ii) 高レベルの CRP、高 ESR、又は高レベルの CRP 及び高 ESR の両方を有すると特徴づけられる、キット。

[項 75]

a) RF+、ACPA+、又は RF+ 及び ACPA+ の両方であり、且つ

b) 高レベルの CRP、高 ESR、又は高レベルの CRP 及び高 ESR の両方を有すること

に基づいて治療を目的として患者を選択するという条件で、RA を治療するための薬剤の

10

20

30

40

50

調製における I L - 1 7 アンタゴニストの使用。

[項 7 6]

a) R F +、A C P A +、又は R F + 及び A C P A + の両方であり、且つ

b) 高レベルの C R P、高 E S R、又は高レベルの C R P 及び高 E S R の両方を有すると特徴づけられる患者における R A の治療のための薬剤の製造のための I L - 1 7 アンタゴニストの使用であって、薬剤が容器を含み、各容器が単位用量当たり少なくとも約 7 5 m g ~ 約 1 5 0 m g の I L - 1 7 アンタゴニストの送達を可能にするのに十分な量の I L - 1 7 アンタゴニストを有するように処方される、I L - 1 7 アンタゴニストの使用。

[項 7 7]

a) R F +、A C P A +、又は R F + 及び A C P A + の両方であり、且つ

b) 高レベルの C R P、高 E S R、又は高レベルの C R P 及び高 E S R の両方を有すると特徴づけられる患者における R A の治療のための薬剤の製造のための I L - 1 7 アンタゴニストの使用であって、薬剤が容器を含み、各容器が単位用量当たり少なくとも約 1 0 m g / k g の送達を可能にするのに十分な量の I L - 1 7 アンタゴニストを有するように処方される、I L - 1 7 アンタゴニストの使用。

[項 7 8]

a) R F +、A C P A +、又は R F + 及び A C P A + の両方であり、且つ

b) 高レベルの C R P、高 E S R、又は高レベルの C R P 及び高 E S R の両方を有すると特徴づけられる患者における R A の治療のための薬剤の製造のための I L - 1 7 アンタゴニストの使用であって、薬剤が単位用量当たり約 1 0 m g / k g の静脈内送達を可能にする用量で処方される、I L - 1 7 アンタゴニストの使用。

[項 7 9]

a) R F +、A C P A +、又は R F + 及び A C P A + の両方であり、且つ

b) 高レベルの C R P、高 E S R、又は高レベルの C R P 及び高 E S R の両方を有すると特徴づけられる患者における R A の治療のための薬剤の製造のための I L - 1 7 アンタゴニストの使用であって、薬剤が単位用量当たり約 7 5 m g ~ 約 1 5 0 m g の I L - 1 7 アンタゴニストの皮下送達を可能にする用量で処方される、I L - 1 7 アンタゴニストの使用。

[項 8 0]

i. 患者が R F +、A C P A +、又は R F + 及び A C P A + の両方であり、且つ

i i. 患者が高レベルの C R P、高 E S R、又は高レベルの C R P 及び高 E S R の両方を有するかどうかを確定するステップを含む、R A の治療を目的として患者を選択するためのインビトロ試験方法。

[項 8 1]

患者が、次のレジメン、すなわち、

a) I L - 1 7 アンタゴニストを約 1 0 m g / k g の用量で 3 回患者に投与するものであり、第 1 の用量をゼロ週目に送達し、第 2 の用量を 2 週目に送達し、第 3 の用量を 4 週目に送達することと、

a) その後、8 週目に始めて、月 2 回、月 1 回、2 ヶ月ごと又は 3 ヶ月ごとに、I L - 1 7 アンタゴニストを約 7 5 m g ~ 約 1 5 0 m g で患者に投与することと  
対して改善された治療反応を有する、項 8 0 に記載のインビトロ試験方法。

[項 8 2]

a) 患者からの試料を

i) リウマチ因子 (R F)、抗シトルリン化タンパク質抗体 (A C P A)、又は R F 及び A C P A、並びに

i i) C 反応性タンパク質 (C R P)、赤血球沈降速度 (E S R) 又は C R P 及び E S R の両方

についてアッセイするステップと、

b) ステップ a) の結果を伝達できる形態の情報に具体化するステップとを含む、R A を有する患者に関する伝達できる形態の情報を作成する方法。

[項 8 3]

I L - 1 7 アンタゴニストが I L - 1 7 結合性分子又は I L - 1 7 受容体結合性分子である、項 1 から 2 9、項 6 3、項 6 5 から 6 8、項 7 0 から 7 3、項 8 0 から 8 2 のいずれか一項に記載の方法、項 7 4 に記載のキット、項 3 0 から 5 8、項 6 1、項 6 4 から 6 7、項 6 9 から 7 3、項 7 5 から 7 9 のいずれか一項に記載の使用、項 5 9 から 6 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物、又は項 6 2 に記載のレジメン。

[項 8 4]

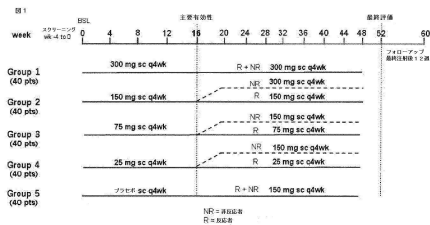
I L - 1 7 結合性分子又は I L - 1 7 受容体分子が、

- a) セクキヌマブ、
  - b) L e u 7 4、T y r 8 5、H i s 8 6、M e t 8 7、A s n 8 8、V a l 1 2 4、T h r 1 2 5、P r o 1 2 6、I l e 1 2 7、V a l 1 2 8、H i s 1 2 9 を含む I L - 1 7 のエピトープに結合する I L - 1 7 抗体、
  - c) T y r 4 3、T y r 4 4、A r g 4 6、A l a 7 9、A s p 8 0 を含む I L - 1 7 のエピトープに結合する I L - 1 7 抗体、
  - d) 2 つの成熟 I L - 1 7 タンパク質鎖を有する I L - 1 7 ホモ二量体のエピトープに結合する I L - 1 7 抗体（前記エピトープは、1 つの鎖上の L e u 7 4、T y r 8 5、H i s 8 6、M e t 8 7、A s n 8 8、V a l 1 2 4、T h r 1 2 5、P r o 1 2 6、I l e 1 2 7、V a l 1 2 8、H i s 1 2 9 及び他の鎖上の T y r 4 3、T y r 4 4、A r g 4 6、A l a 7 9、A s p 8 0 を含む）、
  - e) 2 つの成熟 I L - 1 7 タンパク質鎖を有する I L - 1 7 ホモ二量体のエピトープに結合する I L - 1 7 抗体（前記エピトープは、1 つの鎖上の L e u 7 4、T y r 8 5、H i s 8 6、M e t 8 7、A s n 8 8、V a l 1 2 4、T h r 1 2 5、P r o 1 2 6、I l e 1 2 7、V a l 1 2 8、H i s 1 2 9 及び他の鎖上の T y r 4 3、T y r 4 4、A r g 4 6、A l a 7 9、A s p 8 0 を含む、I L - 1 7 結合性分子が約 1 0 0 ~ 2 0 0 p M の  $K_D$  を有し、I L - 1 7 結合性分子が約 4 週間のインビボ半減期を有する）、並びに
  - f)
    - i) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン ( $V_H$ )、
    - i i) 配列番号 1 0 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン ( $V_L$ )、
    - i i i) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン  $V_H$  ドメイン及び配列番号 1 0 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン  $V_L$  ドメイン、
    - i v) 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン  $V_H$  ドメイン、
    - v) 配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン  $V_L$  ドメイン、
    - v i) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン  $V_H$  ドメイン、
    - v i i) 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン  $V_H$  ドメイン並びに配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン  $V_L$  ドメイン、並びに
    - v i i i) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン  $V_H$  ドメイン並びに配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン  $V_L$  ドメイン
- からなる群から選択される I L - 1 7 結合性分子である、項 8 3 に記載の方法、使用、医薬組成物、キット又はレジメン。

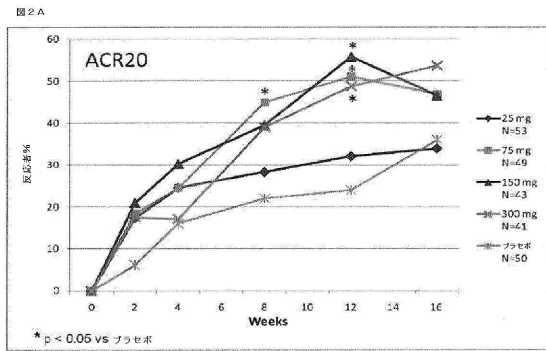
[項 8 5]

I L - 1 7 結合性分子がセクキヌマブである、項 8 4 に記載の方法、使用、医薬組成物、キット又はレジメン。

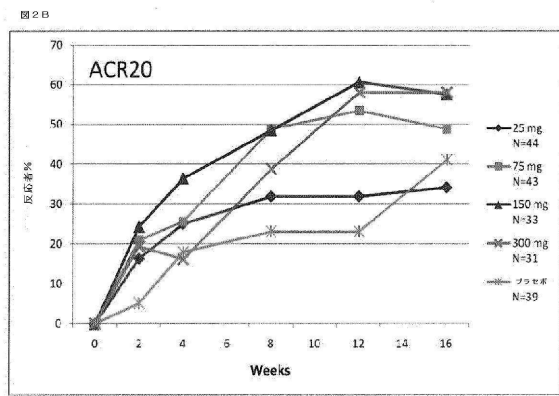
【図 1】



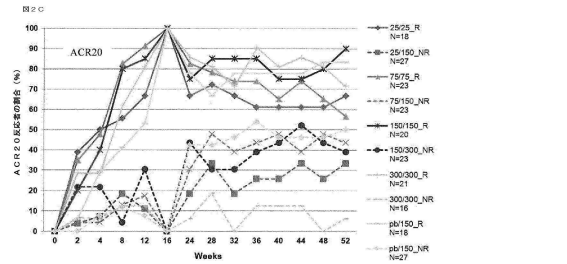
【図 2 A】



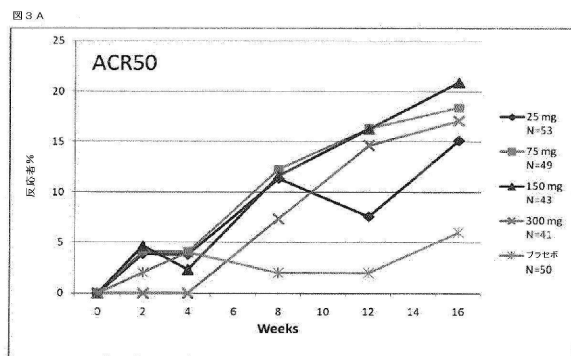
【図 2 B】



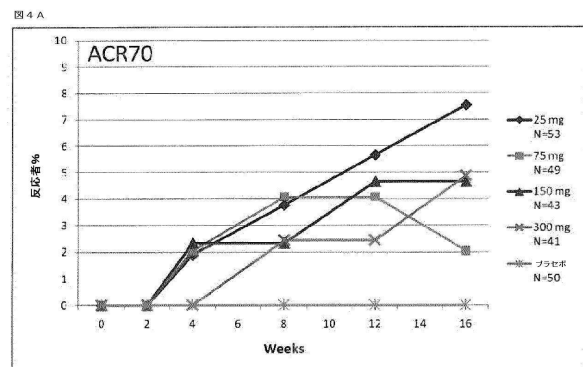
【図 2 C】



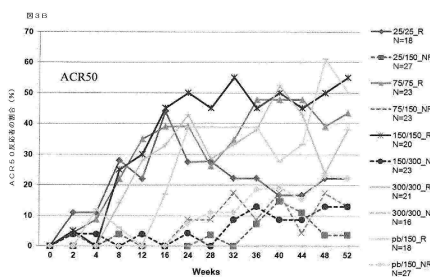
【図 3 A】



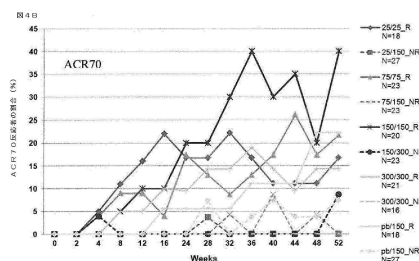
【図 4 A】



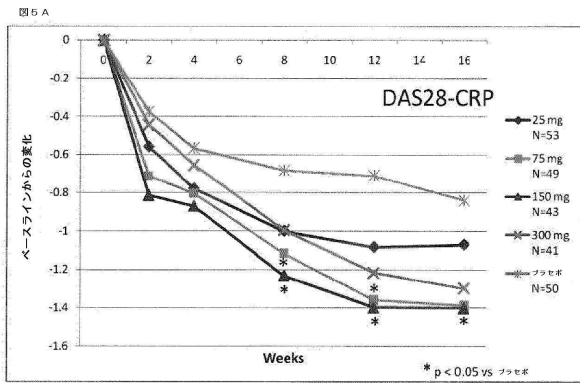
【図 3 B】



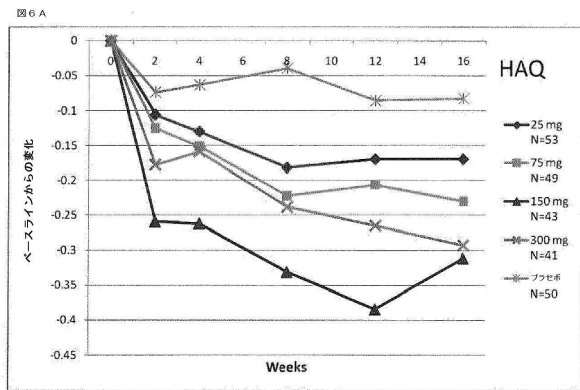
【図 4 B】



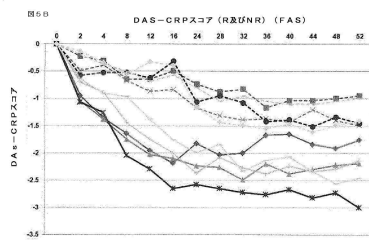
【図 5 A】



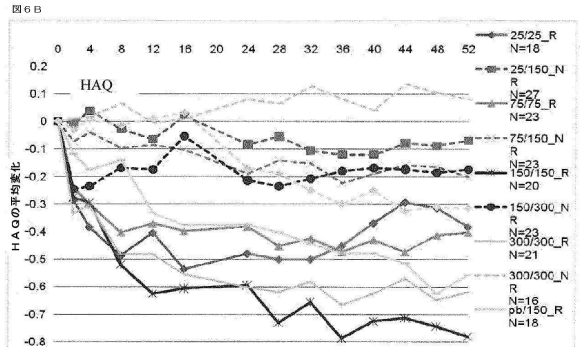
【図 6 A】



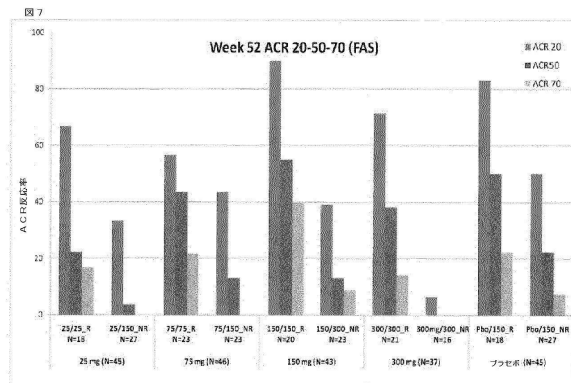
【図 5 B】



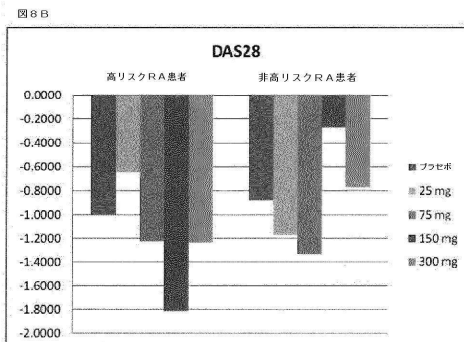
【図 6 B】



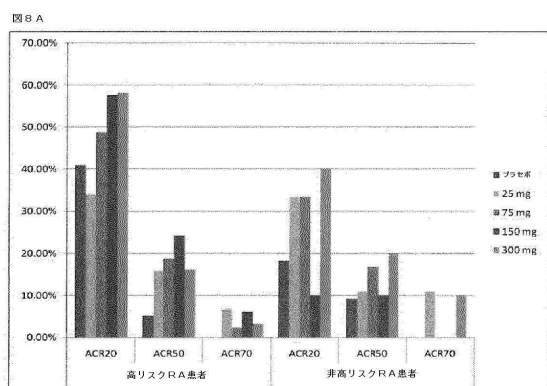
【図 7】



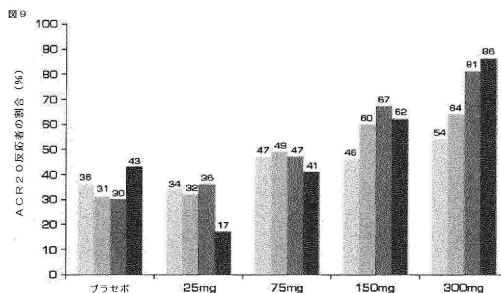
【図 8 B】



【図 8 A】

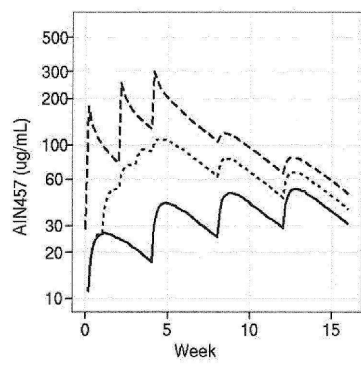


【図 9】



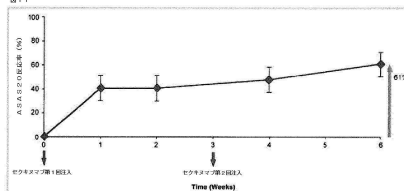
## 【図 10】

図 10



## 【図 11】

図 11



## 【配列表】

0006049843000001.app

フロントページの続き

|                |              |                  |                            |
|----------------|--------------|------------------|----------------------------|
| (51)Int.Cl.    |              | F I              |                            |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>19/02</b> | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> 19/02       |
| <b>C 0 7 K</b> | <b>16/24</b> | <b>(2006.01)</b> | <b>C 0 7 K</b> 16/24 Z N A |
| <b>C 0 7 K</b> | <b>16/46</b> | <b>(2006.01)</b> | <b>C 0 7 K</b> 16/46       |

(72)発明者 リチャード, ハノ  
スイス国 バーゼル ツェーハー 4 0 0 2, ポストファッチ, ノバルティス ファーマ アーゲ  
ー

(72)発明者 サンガベル, カーシナサン  
スイス国 バーゼル ツェーハー 4 0 0 2, ポストファッチ, ノバルティス ファーマ アーゲ  
ー

(72)発明者 マカチェク, マティアス  
スイス国 バーゼル ツェーハー 4 0 0 2, ポストファッチ, ノバルティス ファーマ アーゲ  
ー

審査官 吉田 佳代子

(56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 0 7 9 8 8 (J P, A)  
NCT00809159 on 2010\_06\_22, ClinicalTrials.gov Archive, 2 0 1 0 年 6 月 2 2 日, p. 1-3  
, [https://clinicaltrials.gov/archive/NCT00809159/2010\\_06\\_22](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT00809159/2010_06_22)  
NCT01109940 on 2010\_06\_22, ClinicalTrials.gov Archive, 2 0 1 0 年 6 月 2 2 日, p. 1-2  
, [https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01109940/2010\\_06\\_22](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01109940/2010_06_22)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5  
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9  
A 6 1 K 3 1 / 5 7 3  
A 6 1 K 3 1 / 6 3 5  
A 6 1 K 4 5 / 0 0  
A 6 1 P 1 9 / 0 2  
C a p l u s / R E G I S T R Y / W P I D S / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S  
(STN)