

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6549132号
(P6549132)

(45) 発行日 令和1年7月24日(2019.7.24)

(24) 登録日 令和1年7月5日(2019.7.5)

(51) Int.Cl.

F 1

G01N 33/53	(2006.01)	GO1N 33/53	P
G01N 33/577	(2006.01)	GO1N 33/577	B
G01N 33/543	(2006.01)	GO1N 33/543	501A
C12M 1/34	(2006.01)	GO1N 33/53	N
C12Q 1/04	(2006.01)	C12M 1/34	ZNAF

請求項の数 22 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-544101 (P2016-544101)
(86) (22) 出願日	平成27年2月5日(2015.2.5)
(65) 公表番号	特表2017-507322 (P2017-507322A)
(43) 公表日	平成29年3月16日(2017.3.16)
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/014671
(87) 國際公開番号	W02015/120185
(87) 國際公開日	平成27年8月13日(2015.8.13)
審査請求日	平成29年6月28日(2017.6.28)
(31) 優先権主張番号	61/936,967
(32) 優先日	平成26年2月7日(2014.2.7)
(33) 優先権主張国	米国(US)
微生物の受託番号	ATCC PTA-120209
微生物の受託番号	ATCC PTA-120210
微生物の受託番号	ATCC PTA-120211

(73) 特許権者	504333972 メディミューン、エルエルシー アメリカ合衆国 20878 メリーラン ド州、ゲイサーズバーグ、ワン メディミ ューン ウェイ
(73) 特許権者	391008788 アボット・ラボラトリーズ ABBOTT LABORATORIES アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット パーク アボット パーク ロード 10 O
(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヒトペリオステチンを検出する新規アッセイ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験体から得られた試料中のペリオステチンレベルを測定する方法であって、1つもしくは複数の抗ペリオステチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで試料をアッセイするステップを含み、前記1つまたは複数の抗ペリオステチン抗体のそれぞれが、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体3C11.G5、またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体である、方法。

【請求項 2】

前記抗体またはそのフラグメントが、それに融合した異種ポリペプチドをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記異種ポリペプチドが、安定化ポリペプチド、タグ、標識、またはそれらの組合せである、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗体またはそのフラグメントが、異種部分にコンジュゲートされている、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記異種部分が、ペプチド、タンパク質、酵素、脂質、異種抗体もしくはそのフラグメント、検出可能な標識、またはポリエチレンギリコール(PEG)の1つまたは複数である、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

前記異種部分が、ビオチン、ルテニウムキレート化合物、またはアクリジニウムを含む、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記試料が、全血、血清、血漿、唾液、喀痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、または鼻茸の1つまたは複数を含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 8】

前記イムノアッセイが、固体支持体に結合された第1の抗ペリオスチン「捕捉」抗体またはその抗原結合フラグメントと、第2の抗ペリオスチン「検出」抗体またはその抗原結合フラグメントとを含むサンドイッチイムノアッセイを含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記イムノアッセイが、

(a) 固体支持体に捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントを結合させるステップと、

(b) 前記試料中に存在する場合、ペリオスチンを前記捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントに結合させるために十分な条件下で前記試料または対照試料を加えるステップと、

20

(c) 前記捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントにすでに結合しているペリオスチンに結合させるために十分な条件下で、前記検出抗体またはその抗原結合フラグメントを加えるステップと、

(d) ペリオスチンに結合した検出抗体またはその抗原結合フラグメントの量を測定するステップと

を含む、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記検出抗体またはそのフラグメントが検出可能な標識をさらに含む、請求項9に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記検出可能な標識が、ビオチンもしくはルテニウムキレート化合物である、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

前記検出可能な標識が、アクリジニウムを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項 13】

前記捕捉抗体が4B4.B11、3C11.G5または7B5.C4である、請求項8～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記検出抗体が7B5.C4または4B4.B11である、請求項8～13のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 15】

前記捕捉抗体が4B4.B11であり、前記検出抗体が7B5.C4である、請求項13または14に記載の方法。

【請求項 16】

前記捕捉抗体が7B5.C4であり、前記検出抗体が4B4.B11である、請求項13または14に記載の方法。

【請求項 17】

検査試料中のペリオスチンレベルを測定するための方法であって、前記方法が、

50

(a) 前記検査試料を少なくとも1つの捕捉抗体と接触させるステップであって、前記捕捉抗体がペリオスチンまたはペリオスチンのフラグメント上のエピトープに結合して、捕捉抗体 - ペリオスチン抗原複合体を形成する、ステップと、

(b) 前記捕捉抗体 - ペリオスチン抗原複合体を、検出可能な標識を含む少なくとも1つの検出抗体と接触させるステップであって、前記検出抗体が、前記捕捉抗体により結合されていないペリオスチン上のエピトープに結合し、捕捉抗体 - ペリオスチン抗原 - 検出抗体複合体を形成する、ステップと、

(c) (b)で形成された前記捕捉抗体 - ペリオスチン抗原 - 検出抗体複合体中の前記検出可能な標識により生成するシグナルに基づいて前記検査試料中のペリオスチン濃度を決定するステップと

を含み、

前記少なくとも1つの捕捉抗体および前記少なくとも1つの検出抗体が、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマ、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマ、および寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマからなる群から選択されたハイブリドーマにより產生される単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体を含み、かつ

前記少なくとも1つの捕捉抗体が前記少なくとも1つの検出抗体とは異なる、方法。

【請求項18】

前記検査試料中のペリオスチン濃度の直接的または間接的な指標として、前記検出可能な標識により生成されるシグナルを、対照または検量用試料中のペリオスチン濃度の直接的または間接的な指標として生成されるシグナルと比較するステップをさらに含む、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記検査試料中のペリオスチン濃度を使用して、被験体がIL-13媒介の疾患または障害を有するかまたはそれを発症するリスクがあるか否かを判定または評価するのを補助する、請求項17または18に記載の方法。

【請求項20】

前記IL-13媒介の疾患または障害が、喘息、特発性肺線維症(IPF)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、潰瘍性大腸炎(UC)、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、または慢性副鼻腔炎である、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

対照または検量用試料中のペリオスチン濃度に比較して、ペリオスチン濃度が増加すると、前記被験体がIL-13媒介の疾患または障害を有することを示す、請求項19または20に記載の方法。

【請求項22】

前記IL-13媒介の疾患または障害が、喘息、特発性肺線維症(IPF)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、潰瘍性大腸炎(UC)、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、または慢性副鼻腔炎である、請求項21に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本特許出願は2014年2月7日に出願された米国仮特許出願第61/936,967号明細書に対する優先権を主張するものであり、この仮特許出願の内容は参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

電子的に提出された配列表への言及

本出願と共に提出のASCIIテキストファイル(名称: Sequence Listing - Text; サイズ: 73,429バイト; および作成日: 2015年2月2日)中

の電子的に提出された配列表の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

インターロイキン(IL)-13は、未修飾分子量が約12kDaの114アミノ酸のサイトカインである(McKenzie, A.N., et al. J Immunol, 1993. 150: 5436-44; Minty, A., et al. Nature, 1993. 362: 248-50)。IL-13レベルは、喘息患者およびアレルギー性炎症のげっ歎類モデルにおける疾患重症度と相關することが示されている(2012年3月1日に公開され、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2012-0052060号明細書を参照のこと)。

10

【0004】

気管支喘息は、気道応答性亢進、粘液過剰産生、線維症、および血清IgEレベルの上昇を特徴とする肺の一般的な遷延性炎症性疾患である。気道応答性亢進(AHR)は、冷風などの非特異的な刺激に対する気道の過大な狭窄である。AHRおよび粘液過剰産生は両方とも、喘息発作(悪化)の特徴である息切れをもたらす可変性気道閉塞の原因であると考えられ、これは、この疾患に関連した死亡の原因である。

【0005】

現行の英国胸部学会(British Thoracic Society)(BTS)および喘息管理に関する国際指針(Global Initiative for Asthma)(GINA)のガイドラインは、喘息の処置に対して段階的なアプローチを提案している(Society, B.T., Thorax, 2003. 58 Suppl 1: 1-94; GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2002, National Institute of Health)。軽度から中程度の喘息は通常、ベータアゴニストまたはロイコトリエン阻害剤と組み合わせて吸入コルチコステロイドを使用することにより管理することができる。しかしながら、コルチコステロイドの記載される副作用により、患者は処置レジメンを守らない傾向があり、これが処置の有効性を低下させている(Milgrom, H. et al. Ann Allergy Asthma Immunol, 2002. 88: 429-31; Fish, L. and C.L. Lung, Ann Allergy Asthma Immunol, 2001. 86: 24-30; Bender, B.G.J. Allergy Clin Immunol, 2002. 109: S554-9)。

20

【0006】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、種々の程度の慢性気管支炎、末梢気道疾患、および肺気腫を有する患者集団を含み、現行の喘息ベースの療法に対して応答が悪い進行性不可逆性肺機能減退を特徴とする。Zheng et al.(J Clin Invest, 2000. 106: 1081-93)は、マウス肺におけるIL-13の過剰発現が、ヒトCOPDの様相を反映する、肺気腫、粘液産生の上昇、および炎症を引き起こすことを実証した。したがって、これらの徴候によって、IL-13が、特に喘息様の特徴を有する患者におけるCOPDの病態形成に重要な役割を果たすことが示される。

30

【0007】

IL-13はまた、炎症性腸疾患の病態形成に役割を果たし、特発性肺線維症(IPF)などの線維症病態に関連している。例えば、Jovani, M., et al. Curr Drug Targets. 2013. 12: 1444-52; およびRafii, R., et al. J Thorac Dis. 2013. 1: 48-73を参照されたい。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

ペリオスチン(骨芽細胞特異的因子2としても知られている)は、ファシクリンファミ

50

リーに属するマトリックス細胞タンパク質である (Masuoka, M., et al. J Clin Invest 2012; 122: 2590-2600)。ペリオスチンは、肺線維芽細胞において、IL-4 または IL-13 により高度に誘導される生成物であり、気管支喘息の線維症およびアレルギー性炎症 (Id.) の他の塊に関与する。ペリオスチンレベルの上昇は、特定の IL-13 媒介の疾患または障害と相関することが知られているが、IL-13 媒介の疾患または障害を有する疑いのある患者またはそれを有することが知られている患者におけるペリオスチンレベルの変化を測定する特異的かつ高感度のアッセイが依然として求められている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

10

本開示は、被験体または患者のペリオスチンレベルの測定を通して、IL-13 媒介の疾患または障害を処置および診断するための方法および組成物を提供する。本明細書に提供される方法は、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、および 4 を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイを含むことができる。本明細書に提供される組成物は、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、および 4 を認識する抗体またはそのフラグメントを含むことができる。

【0010】

一態様では、本開示は、IL-13 媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者に IL-13 アンタゴニストを投与することを含む、方法を提供する。特定の態様では、ペリオスチンレベルが上昇していることにより、処置の候補として患者を特定することができる。これらの態様によれば、患者のペリオスチンレベルは、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、および 4 を認識する、1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定することができる。特定の態様では、例えば医療提供者により患者から採取された試料は、例えば、試料中のペリオスチンレベルを測定するイムノアッセイを実施する臨床検査室に提出することができる。

20

【0011】

30

本開示はさらに、IL-13 媒介の疾患または障害を有するかまたは有する疑いのある患者を処置する方法であって、この方法が、試料中の第 1 のペリオスチンレベルの測定のために患者から採取された第 1 の試料、例えば体液または組織を提出することを含む、方法を提供する。上記のように、患者のペリオスチンレベルは、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、および 4 を認識する、1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定することができる。本方法はさらに、第 1 の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者、例えば IL-13 媒介の疾患または障害を処置するために特定された患者に IL-13 アンタゴニストを投与することを含む。本方法はさらに、試料中の第 2 のペリオスチンレベルの測定のために患者から採取された第 2 の試料を提出することを含む。上記のように、患者の第 2 のペリオスチンレベルは、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、および 4 を認識する、1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定することができる。本方法はさらに、第 2 の試料中の患者のペリオスチンレベルが第 1 試料中のペリオスチンレベルよりも高い場合、患者に投与される IL-13 アンタゴニストの量または回数を増加または維持すること、あるいは第 2 の試料中の患者のペリオスチンレベルが第 1 の試料中のペリオスチンレベルより低いかほぼ同程度である場合、患者、例えば IL-13 媒介の疾患または障害の処置のために特定された患者に投与される IL-13 アンタゴニストの量または回数を維持または低減することを含む。

40

50

【0012】

別の態様では、本開示は、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、この方法がIL-13媒介の疾患または障害を有する患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定することを含む、方法を提供する。再度、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルは、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定することができる。本方法はさらに、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えているかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇しているか否かを判定するステップと、そうであるならば、患者にIL-13アンタゴニストを投与するように医療提供者に助言するステップとを含む。本方法はさらに、患者から得られた第2の試料中のペリオスチンレベルを測定するステップであって、再度、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定され得る、ステップを含むことができる。本方法はさらに、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中で測定されたペリオスチンレベルよりも高いか、ほぼ同程度か、または低いか否かを判定するステップと、さらに、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも高い場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を増加または維持するように、あるいは第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を維持または低減するように医療提供者に助言するステップとを含む。

10

20

30

40

【0013】

本開示はさらに、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者におけるIL-13アンタゴニストの治療レジメンの治療効力をモニターする方法であって、この方法が、IL-13媒介の疾患または障害を有するかまたは有する疑いのある患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、またはそれを測定するように臨床検査室に指示することを含む、方法を提供する。上記のように、患者のペリオスチンレベルは、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される。本方法はさらに、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するか、または投与するように医療従事者に助言することを含む。本方法はさらに、例えば、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで、患者から得られた第2の試料中のペリオスチンレベルを測定するステップと、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中で測定されたペリオスチンレベルよりも高いか、ほぼ同程度か、または低いか否かを判定するかまたはそれを示す結果を得るステップとを含む。本方法に従えば、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、IL-13アンタゴニストの治療レジメンは有効であると見なすことができる。

【0014】

上記に提供される方法のいずれにおいても、IL-13媒介の疾患または障害を有するかまたは有する疑いのある患者は、肺疾患、例えば喘息、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎の1つまたは複数、あるいは炎症性腸疾患または障害、例えば潰瘍性大腸炎（UC）であると診断され得る。診断は、IL-13媒介の疾患または障害に対する検査を含み得る鑑別診断を通して行うことができる。鑑別診断のための測定は、患者のIgEレベルの測定、患者の好酸球数の測定、症状分析の実施、患者の吐き出された一酸化窒素（FENO）の測定、患者の好酸球 /

50

リンパ球および好酸球／好中球（E L E N）指数の決定、またはそれらの組合せ、の1つまたは複数を測定することを含むことができる。

【0015】

本開示は、肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、この方法が、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者、例えば処置の候補であると特定された患者にI L - 1 3 アンタゴニストを投与することを含む、方法を提供する。再度、患者のペリオスチンレベルは、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定することができる。

10

【0016】

本開示はさらに、肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、この方法が、試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、再度、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定され得る、ステップを含む、方法を提供する。本方法はさらに、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者、例えば処置の候補として特定された患者にI L - 1 3 アンタゴニストを投与することを含む。本方法はさらに、試料中の第2のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第2の試料を提出するステップであって、再度、ペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定され得る、ステップと、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも高いかほぼ同程度である場合、患者に投与されるI L - 1 3 アンタゴニストの量または回数を増加または維持するステップ、あるいは第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低い場合、患者に投与されるI L - 1 3 アンタゴニストの量または回数を維持または低減するステップとを含む。

20

【0017】

本開示はさらに、I L - 1 3 アンタゴニストの治療レジメンを用いて、肺の疾患または障害と診断された患者を処置すべきか否かを判定する方法であって、この方法が、肺の疾患または障害と診断された患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、またはそれを測定するように臨床検査室に指示することを含む方法を提供する。上記のように、患者のペリオスチンレベルは、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定することができる。本方法はさらに、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、I L - 1 3 アンタゴニストの治療レジメンにより患者を処置するか、または患者を処置するように医療提供者に指示することを含む。

40

【0018】

上記に提供される方法のいずれにおいても、肺の疾患または障害は、例えば、喘息、特発性肺線維症（I P F）、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎の1つまたは複数であり得る。

【0019】

上記に提供される方法のいずれにおいても、I L - 1 3 アンタゴニストには、抗I L - 1 3 抗体もしくはその抗原結合フラグメント、I L - 1 3 突然変異タンパク質、I L - 4 突然変異タンパク質、抗I L - 1 3 R 1 抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または抗I L - 4 R 抗体もしくはその抗原結合フラグメントの1つまたは複数が含まれ得る

50

。上記に提供される方法のいずれにおいても、患者は、上記に提供される処置または診断方法の前、それと同時に、またはその後のいずれかに、他の治療レジメンまたは薬物治療を受けることができる。追加の薬物の例としては、以下に限定されるものではないが、ステロイド、例えばフルチカゾンもしくはブデソニド、気管支拡張剤、例えばサルブタモール、またはそれらの組合せが挙げられる。1つまたは複数の追加の薬物は、吸入により、経口投与により、注射により、またはそれらの組合せにより投与することができる。

【0020】

特定の態様では、IL-13アンタゴニストは、抗IL-13抗体、またはその抗原結合フラグメントである。特定の態様では、抗体またはそのフラグメントは、トラロキヌマブと同じIL-13エピトープに結合するか、トラロキヌマブのIL-13への結合を競合的に阻害するか、またはその両方を行う。一部の態様では、抗体またはそのフラグメントは、トラロキヌマブまたはその抗原結合フラグメントである。特定の態様では、抗体またはそのフラグメントは、レブリキズマブと同じIL-13エピトープに結合するか、レブリキズマブのIL-13への結合を競合的に阻害するか、またはその両方を行う。一部の態様では、抗体またはそのフラグメントは、レブリキズマブまたはその抗原結合フラグメントである。

10

【0021】

本明細書に提供される方法の特定の態様では、患者は喘息患者であり、患者から採取される試料は血清とすることができます。この態様によれば、所定のペリオスチン閾値は、例えば、少なくとも約15ng/mL、約15ng/mL～約25ng/mLの範囲、または少なくとも約25ng/mL、または約25ng/mL～約50ng/mLの範囲、または少なくとも約50ng/mLであり得る。

20

【0022】

本明細書に提供される方法の特定の態様では、患者は特発性肺線維症(IPF)患者であり、患者から採取される試料は血清とすることができます。この態様によれば、所定のペリオスチン閾値は、例えば少なくとも約40ng/mL、約40ng/mL～約60ng/mLの範囲、または少なくとも約60ng/mLであり得る。

【0023】

本明細書に提供される方法の特定の態様では、患者は潰瘍性大腸炎(UC)患者であり、患者から採取される試料は血清とすることができます。この態様によれば、所定のペリオスチン閾値は、例えば少なくとも約20ng/mL、約20ng/mL～約40ng/mLの範囲、または少なくとも約40ng/mLであり得る。

30

【0024】

本明細書に提供される方法の特定の態様では、患者は特発性肺線維症(IPF)患者であり、患者から採取される試料は肺組織抽出物とすることができます。この態様によれば、所定のペリオスチン閾値は、例えば、少なくとも5pg/mg総タンパク質、約5pg/mg～約10mg/pg総タンパク質もしくは約25mg/pg総タンパク質の範囲、または少なくとも約10pg/mg総タンパク質であり得る。本明細書に提供される方法の特定の他の態様では、患者はIPF患者であり、患者から採取される試料は肺組織抽出物とすることができます。この態様によれば、所定のペリオスチン閾値は、少なくとも15pg/mg総タンパク質、約15pg/mg総タンパク質～約25pg/mg総タンパク質の範囲、または少なくとも約25pg/mg総タンパク質であり得る。

40

【0025】

上記に言及されるように、本開示は、被験体から得られた試料中のペリオスチンレベルを測定する方法であって、この方法が、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで試料をアッセイすることを含む、方法を提供する。特定の態様では、抗ペリオスチン抗体は、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する。本明細書に提供される方法および/またはイムノアッセイで使用される抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントには、寄託番号PTA-120210の下でAmerican Type Culture Collection (American

50

Type Culture Collection) (ATCC) に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4B4 . B11、寄託番号 PTA - 120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7B5 . C4、または寄託番号 PTA - 120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3C11 . G5 と同じペリオスチンエピトープに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体の 1つまたは複数が含まれ得る。特定の態様では、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体は、寄託番号 PTA - 120210 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4B4 . B11、寄託番号 PTA - 120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7B5 . C4、または寄託番号 PTA - 120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3C11 . G5 の 1つまたは複数のペリオスチンへの結合を競合的に阻害することができる。特定の態様では、1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれは、3つの重鎖相補性決定領域 (CDR) である VHCDR1、VHCDR2、および VHCDR3 を有する重鎖可変ドメイン (VH) と、3つの軽鎖 CDR である VLCDR1、VLCDR2、および VLCDR3 を有する軽鎖可変ドメイン (VL) とを含む、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体であって、単離抗体またはそのフラグメントの CDR が、寄託番号 PTA - 120210 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4B4 . B11、寄託番号 PTA - 120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7B5 . C4、および / または寄託番号 PTA - 120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3C11 . G5 の CDR と同一である、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体とすることができます。特定の態様では、1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれは、寄託番号 PTA - 120210 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4B4 . B11、寄託番号 PTA - 120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7B5 . C4、および / または寄託番号 PTA - 120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3C11 . G5 の VH および VL と同一である VH および VL を含む、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体とすることができます。

【0026】

本明細書に提供される方法のいずれにおいても、患者の試料には、全血、血清、血漿、唾液、喀痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、または鼻茸の 1つまたは複数が含まれ得る。さらに、1つまたは複数の対照試料は、正常な健常個体；喘息、COPD、IPF、またはUCの非IL-13媒介サブセットを有する患者；所定の標準量の単離ペリオスチン；またはそれらの組合せから得ることができる。対照試料は、全血、血清、血漿、唾液、喀痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、またはそれらの組合せ、の 1つまたは複数とすることができる。特定の態様では、対照試料は患者から採取された試料に対応する。

【0027】

本開示はさらに、本明細書に提供される方法のいずれにおいても使用されるイムノアッセイを提供する。特定の態様では、イムノアッセイとして、サンドイッチイムノアッセイ、例えばサンドイッチELISA を挙げることができるが、これには、固体支持体に結合された第 1 の抗ペリオスチン「捕捉」抗体またはその抗原結合フラグメントと、第 2 の抗ペリオスチン「検出」抗体またはその抗原結合フラグメントとが含まれ得る。本明細書に提供されるイムノアッセイは、固体支持体に捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントを結合させるステップと、試料中に存在する場合、ペリオスチンを捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントに結合させるために十分な条件下で患者試料または対照試料を加えるステップと、捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントにすでに結合しているペリオスチンに結合させるために十分な条件下で、検出抗体またはその抗原結合フラグメントを加えるステップと、ペリオスチンに結合した検出抗体またはその抗原結合フラグメントの量を測

10

20

30

40

50

定するステップとを含むことができる。この態様によれば、検出抗体またはそのフラグメントは、検出可能な標識、例えばビオチンおよび／またはルテニウムキレート化合物を含むことができる。特定の態様では、捕捉抗体は、本明細書に提供されるハイブリドーマにより産生される 3 C 1 1 . G 5 または 7 B 5 . C 4 とすことができる、検出抗体は本明細書に提供されるハイブリドーマにより産生される 4 B 4 . B 1 1 または 7 B 5 . C 4 とすることができる。一態様では、捕捉抗体は 7 B 5 . C 4 であり、検出抗体は 4 B 4 . B 1 1 である。

【 0 0 2 8 】

さらに、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 と同じペリオスチンエピトープに結合することができる単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体が提供される。同様に、本開示は、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 のペリオスチンへの結合を競合的に阻害することができる単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体を提供する。
さらなる態様では、本開示は、3つの重鎖相補性決定領域 (C D R) である V H C D R 1 、 V H C D R 2 、および V H C D R 3 を有する重鎖可変ドメイン (V H) と、3つの軽鎖 C D R である V L C D R 1 、 V L C D R 2 、および V L C D R 3 を有する軽鎖可変ドメイン (V L) とを含む単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体であって、単離抗体またはその抗原結合フラグメントの C D R が、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 の C D R と同一である、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体を提供する。本開示はさらに、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 の V H および V L と同一である V H および V L を含む単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体を提供する。

【 0 0 2 9 】

特定の態様では、上記に記載される単離抗体フラグメントは、 F a b フラグメント、 F a b ' フラグメント、 F (a b ') 2 フラグメント、 F v フラグメント、または一本鎖抗体分子であり得る。

【 0 0 3 0 】

また、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマ、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマ、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマ、またはそれらの組合せであり得るハイブリドーマが提供される。本開示はさらに、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマ、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマ、またはそれらの組合せを含む抗体産生細胞培養物を提供する。上記に記載のハイブリドーマまたは細胞培養物によって産生することができる、上記に記載の

10

20

30

40

50

抗体またはそのフラグメントはさらに、それに融合する異種ポリペプチドまたはそれにコンジュゲートする異種部分を含むことができる。

【0031】

本開示により提供される抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメントのいずれにおいてもさらに、それに融合する異種ポリペプチドまたはそれにコンジュゲートする異種部分を含むことができる。異種ポリペプチドは、安定化ポリペプチド、タグ、標識であっても、またはそれらの組合せであってもよく、異種部分は、ペプチド、タンパク質、酵素、脂質、異種抗体もしくはそのフラグメント、検出可能な標識、またはポリエチレンギリコール(PEG)の1つまたは複数であり得る。特定の態様では、異種部分には、ビオチンまたはルテニウムキレート化合物が含まれ得る。

10

【0032】

さらなる態様では、本開示は、本明細書に提供される抗体またはそのフラグメントの1つまたは複数を含む組成物を提供する。本開示はさらに、試料中のペリオスチンレベルを測定するためのキットであって、本明細書に提供される抗体またはそのフラグメントの1つまたは複数を含有する、キットを提供する。キットはさらに、固体支持体および検出試薬を含むことができる。その中に提供される1つまたは複数の抗体は、捕捉抗体もしくはそのフラグメント、および/または検出抗体もしくはそのフラグメントであり得る。特定の態様では、捕捉抗体は7B5.C4またはその抗原結合フラグメントであり、検出抗体は4B4.B11またはその抗原結合フラグメントである。特定の態様では、検出抗体は、検出可能な標識、例えはビオチン、ルテニウムキレート化合物を含み、キットは、ストレプトアビジン-西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)コンジュゲートおよびHRPの比色定量用基質などの検出試薬を含む。

20

【0033】

本開示は、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置するための方法および組成物を提供する。本明細書に提供される方法は、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合に、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含むことができる。

30

【0034】

別の態様では、本開示は、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、この方法が、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであって、患者が、所定の閾値を超える、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有することにより処置の候補として特定され；かつ患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含むことができる、方法を提供する。

40

【0035】

本開示はさらに、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、この方法が、試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップとを含むことができる、方法を提供する。

50

【 0 0 3 6 】

本開示はさらに、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であつて、この方法が、試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために患者から採取された第1の試料を提出するステップであつて、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、所定の閾値を超える、第1の試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有することにより処置の候補として特定された患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップと含むことができる、方法を提供する。

10

【 0 0 3 7 】

本開示はさらに、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であつて、この方法が、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するステップであつて、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えているかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇しているか否かを判定するステップと、患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するように医療提供者に助言するステップとを含むことができる、方法を提供する。

20

【 0 0 3 8 】

本開示はさらに、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者におけるIL-13アンタゴニストの治療レジメンの治療効力をモニターする方法を提供する。この方法は、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、それを測定するように臨床検査室に指示するステップであつて、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するか、または投与するように医療従事者に助言するステップと、患者から得られた第2の試料中のペリオスチンレベルを測定するステップであつて、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定されるステップと、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中で測定されたペリオスチンレベルよりも高いか、ほぼ同程度か、または低いか否かを判定するかまたはそれを示す結果を得るステップとを含むことができ、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、IL-13アンタゴニストの治療レジメンが有効とする。

30

【 0 0 3 9 】

本開示はさらに、肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法を提供する。この方法は、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合に、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであつて、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含むことができる。

【 0 0 4 0 】

40

50

本開示はさらに、肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、この方法が、患者に IL - 13 アンタゴニストを投与するステップであって、患者が、所定の閾値を超える、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有することにより処置の候補として特定され、かつ患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、4、7、および 8 を認識する、1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含むことができる、方法を提供する。

【 0 0 4 1 】

本開示はさらに、肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、この方法が、試料中の第 1 のペリオスチンレベルの測定のために患者から採取された第 1 の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、4、7、および 8 を認識する、1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第 1 の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者に IL - 13 アンタゴニストを投与するステップとを含むことができる、方法を提供する。

10

【 0 0 4 2 】

本開示はさらに、肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、この方法が、試料中の第 1 のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第 1 の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、4、7、および 8 を認識する、1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、所定の閾値を超える、第 1 の試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有することにより処置の候補として特定された患者に IL - 13 アンタゴニストを投与するステップとを含むことができる、方法を提供する。

20

【 0 0 4 3 】

本開示はさらに、IL - 13 アンタゴニストの治療レジメンを用いて、肺の疾患または障害と診断された患者を処置すべきか否かを判定する方法を提供する。この方法は、肺の疾患または障害と診断された患者から得られた第 1 の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、またはそれを測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、4、7、および 8 を認識する、1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第 1 の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、IL - 13 アンタゴニストの治療レジメンにより患者を処置するか、または患者を処置するように医療提供者に指示するステップとを含むことができる。

30

【 0 0 4 4 】

本開示はさらに、被験体から得られた試料中のペリオスチンレベルを測定する方法を提供する。この方法は、1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで試料をアッセイするステップであって、この抗ペリオスチン抗体がヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、4、7、および 8 を認識する、ステップを含むことができる。

40

【 0 0 4 5 】

本開示はさらに、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドー

50

マから産生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 と同じペリオスチンエピトープに結合する抗体またはそのフラグメントを含む組成物を提供する。

【 0 0 4 6 】

本開示はさらに、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 と同じペリオスチンエピトープに結合する 2 つ以上の抗体またはそのフラグメントの組合せを含む組成物を提供する。

【 0 0 4 7 】

本開示はさらに、試料中のペリオスチンレベルを測定するためのキットを提供する。このキットは、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 と同じペリオスチンエピトープに結合する抗体またはそのフラグメントの 1 つまたは複数を含むことができる。

【 0 0 4 8 】

本開示はさらに、1 つまたは複数の試料中のペリオスチンレベルを検出するためのイムノアッセイを提供する。このイムノアッセイは、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1 、 2 、 3 、 4 、 7 、および 8 を認識する 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントの使用を含むことができる。

【 0 0 4 9 】

本開示はさらに、検査試料中のペリオスチンレベルを測定するための方法を提供する。本明細書に提供される方法は、(a) 検査試料を少なくとも 1 つの捕捉抗体と接触させるステップであって、この捕捉抗体が、ペリオスチンまたはペリオスチンのフラグメント上のエピトープに結合して捕捉抗体 - ペリオスチン抗原複合体を形成する、ステップと、(b) 捕捉抗体 - ペリオスチン抗原複合体を、検出可能な標識を含む少なくとも 1 つの検出抗体と接触させるステップであって、この検出抗体が、捕捉抗体により結合されていないペリオスチン上のエピトープに結合して捕捉抗体 - ペリオスチン抗原 - 検出抗体複合体を形成する、ステップと、(c) (b) で形成された捕捉抗体 - ペリオスチン抗原 - 検出抗体複合体中の検出可能な標識により生成するシグナルに基づいて検査試料中のペリオスチン濃度を決定するステップとを含むことができる。少なくとも 1 つの捕捉抗体は、上記に記載される単離抗体または抗体フラグメントを含み、少なくとも 1 つの検出抗体は、上記に記載される単離抗体またはフラグメント抗体を含み、かつ少なくとも 1 つの捕捉抗体は、少なくとも 1 つの検出抗体とは異なる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 5 0 】

【 図 1 A 】 4 つの内因的に生成したアイソフォーム (配列番号 1 ~ 4) と N 末端ドメインペリオスチンコンストラクト (配列番号 5) の多重配列アライメントを示す図である。

【 図 1 B 】 図 1 A の続き。

【 図 2 - 1 】 図 2 A は、 E C L イムノアッセイで測定した、 7 B 5 . C 4 、 4 B 4 . B 1 1 、および 3 C 1 1 . G 5 の m A b の結合特異性を示す図である。

【 図 2 - 2 】 図 2 B は、捕捉抗体として 3 C 1 1 . G 5 、また検出抗体としてビオチン化 4 B 4 . B 1 1 を使用するビオチン / ストレプトアビシン - H R P サンドイッチ E L I S A アッセイで測定した、ヒトペリオスチンの共通 N 末端フラグメントへの 4 B 4 . B 1 1 および 3 C 1 1 . G 5 の結合の特異性を示す図である。図 2 C は、捕捉抗体として 4 B 4 . B 1 1 、また検出抗体としてビオチン化 7 B 5 . C 4 を使用するビオチン / ストレプトアビシン - H R P サンドイッチ E L I S A アッセイで測定した、ヒトペリオスチンの共通 N 末端フラグメントへの 7 B 5 . C 4 および 4 B 4 . B 1 1 の結合の特異性を示す図である。

10

20

30

40

50

る。

【図3】図3Aは、7B5.C4、4B4.B11、および3C11.G5の相対的な結合特異性を決定するために使用したアッセイを示す概略図である。図3Bは、非標識の7B5.C4、4B4.B11、および3C11.G5のmAbの量を増加させたときに、R_u標識の3C11.G5で観察された最大応答%を示す競合アッセイの結果を示すグラフである。図3Cは、7B5.C4、4B4.B11、および3C11.G5のmAbの相対的な結合特異性を示す図である。

【図4】図4Aは、捕捉抗体として3C11.G5、また検出抗体としてビオチン化4B4.B11を使用するビオチン/ストレプトアビジン-HRPサンドイッチELISAアッセイにおける、MRC5細胞上清中の自発的およびIL-13誘導のペリオスチンの検出を示す図である。図4Bは、捕捉抗体として4B4.B11、また検出抗体としてビオチン化7B5.C4を使用するビオチン/ストレプトアビジン-HRPサンドイッチELISAアッセイにおける、MRC5細胞上清中の自発的およびIL-13誘導のペリオスチンの検出を示す図である。

【図5A】図5Aは、喘息患者および正常ヒトドナー由来の血清試料中のペリオスチンレベルの検出を示す図である。ペリオスチンレベルは、捕捉抗体として4B4.B11、また検出抗体としてビオチン化7B5.C4を使用するビオチン/ストレプトアビジン-HRPサンドイッチELISAアッセイを使用して測定した。

【図5B】図5Bは、図5Aと同じ結果であるが、喘息患者を薬物治療の状態に基づいて群分けした結果を示す図である。両方のパネルの散布図中の線は平均ペリオスチンレベルを示す。

【図6】IL-13刺激EPIAIRWAY(商標)モデル(正常および喘息の肺上皮)におけるペリオスチンレベルを示す図である。正常な健常個体または以下のそれぞれ異なる処置:アドベアーのみ;経口および吸入ステロイド;薬物治療なし;もしくはアルブテロールのみ、を受けている喘息患者のいずれかから得られたEPIAIRWAY(商標)組織中のペリオスチンレベルの検出。ペリオスチンレベルは、捕捉抗体として4B4.B11、また検出抗体としてビオチン化7B5.C4を使用するビオチン/ストレプトアビジン-HRPサンドイッチELISAアッセイを使用して測定した。ステロイド処置の試料は、100nMブデソニドで6時間、前処理した。試料は、刺激しないかまたは50ng/mLのIL-13±ブデソニドで48時間刺激した。ペリオスチンレベルは、IL-13による刺激後増加する。この増加はステロイド処理で低減する。

【図7-1】図7Aは、IPF患者および正常ヒトドナー由来の血清試料中のペリオスチンレベルの検出を示す図である。ペリオスチンレベルは、捕捉抗体として3C11.G5、また検出抗体としてビオチン化4B4.B11を使用するビオチン/ストレプトアビジン-HRPサンドイッチELISAアッセイを使用して測定した。図7Bは、IPF患者および正常ヒトドナー由来の血清試料中のペリオスチンレベルの検出を示す図である。ペリオスチンレベルは、捕捉抗体として4B4.B11、また検出抗体としてビオチン化7B5.C4を使用するビオチン/ストレプトアビジン-HRPサンドイッチELISAアッセイを使用して測定した。

【図7-2】図7Cおよび7Dは、IPFのサブセットおよび正常の血清試料における、市販のペリオスチンアッセイ(Human Periostin/OSF-2 DuoSet、カタログ番号DY3548、R&D Systemsから入手可能)(図7D)に対する、捕捉抗体として3C11.G5、また検出抗体としてビオチン化4B4.B11を使用するビオチン/ストレプトアビジン-HRPアッセイ(図7C)の比較を示す図である。パネルの散布図中の線は平均ペリオスチンレベルを示す。

【図8】捕捉抗体として3C11.G5、また検出抗体としてビオチン化4B4.B11を用いるか、または捕捉抗体として4B4.B11、また検出抗体としてビオチン化7B5.C4を用いるビオチン/アビジンELISAアッセイを使用する、IPF肺抽出物中のペリオスチタンパク質の検出を示す図である。両方のパネルの散布図中の線は平均ペリオスチンレベルを示す。

10

20

30

40

50

【図9】正常ドナーおよび喘息、IPF、またはUCの患者に由来する血清におけるアッセイ特異性の判定を示す図である。MSDアッセイを使用し、検出抗体として7B5.C4、また捕捉抗体としてRu標識4B4.B11を用いた。ペリオスチン濃度は、7B5.C4の競合阻害剤である添加3C11抗体の存在下および非存在下で測定した。各集団について平均±95%信頼区間をプロットする。LLQ=定量下限(2ng/mL)。

【図10】ベースライン血清ペリオスチンレベルによる、患者について53週目における、喘息悪化率(AER)の低下および気管支拡張薬投与前のFEV1のベースラインからの平均パーセント変化を示す図である(トラロキヌマブ対プラセボ)。図10Aは、トラロキヌマブで処置された喘息患者における、血清ペリオスチンレベルによるAER低下(95%C.I.)の連続表示であり、53週目における患者の中央ペリオスチン値およびAER低下に対する中央ペリオスチン値の変化(ベースラインペリオスチンのカットポイント)の影響を示す。図10Bは、トラロキヌマブで処置された喘息患者における、血清ペリオスチンレベルによる、気管支拡張薬投与前のFEV1(95%C.I.)のベースラインからのパーセント変化の連続表示であり、53週目における患者の中央ペリオスチン値および気管支拡張薬投与前のFEV1のベースラインからのパーセント変化に対する中央ペリオスチン値の変化(ベースラインペリオスチンカットポイント)の影響を示す。Q2W=2週ごと; AER=喘息悪化率; FEV1=1秒間強制呼気容量; C.I.=信頼区間。

【図11A】図11Aは、ペリオスチントラロキヌマブで処置された患者の中央値の場合における、時間経過に伴う気管支拡張薬投与前のFEV1のベースラインからのパーセント変化を示す図である。ペリオスチンレベル中央値を有する患者では、53週目に至るまで300mgトラロキヌマブQ2W群において、FEV1の相対的な増加が観察された。FEV1=1秒間強制呼気流量;ITT=処置目的(intent to treat); Q2W=2週ごと; Q2/4W=12週間のQ2W注射後、38週間のQ4W注射;CAT-354=トラロキヌマブ。

【図11B】図11Bは、ペリオスチン<トラロキヌマブで処置された患者の中央値の場合における、時間経過に伴う気管支拡張薬投与前のFEV1のベースラインからのパーセント変化を示す図である。53週目に至るまで、300mgトラロキヌマブQ2W群またはQ2/4WにおいてFEV1の顕著な増加は観察されなかった。FEV1=1秒間強制呼気流量;ITT=処置目的; Q2W=2週ごと; Q2/4W=12週間のQ2W注射後、38週間のQ4W注射;CAT-354=トラロキヌマブ。

【図12】ペリオスチンアイソフォーム1に対する、アイソフォーム2、3、4、7、および8のエキソンマップを示す図である。

【図13】ペリオスチンアイソフォームの非変性SDS-PAGEゲルを示す図である。

【図14A】図14Aは、抗体4B4.B11のペリオスチンアイソフォームへの結合のウエスタンプロットを示す図である。

【図14B】図14Bは、抗体7B5.C4のペリオスチンアイソフォームへの結合のウエスタンプロットを示す図である。

【図15】ARCHITECT(登録商標)サンドイッチャイムノアッセイの原理を示す概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0051】

本開示は、IL-13媒介の疾患または障害を有するとして被験体を診断および処置するための方法およびシステムであって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合に、患者にIL-13アンタゴニストを投与することを含む、方法およびシステムを提供する。

【0052】

本明細書および添付された特許請求の範囲では、単数形の「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈上別段の明確な指示がない限り、複数形の対象も含む。「1つの(a)」(または「1つの(an)」)という用語、ならびに「

10

20

30

40

50

1つまたは複数の」および「少なくとも1つの」という用語は、本明細書で互換的に使用することができる。

【0053】

さらに、「および／または」は、本明細書で使用される場合、他方を伴ってまたは伴わずに、2つの指定の特徴または構成要素のそれぞれを、明確に開示していると解釈されるべきである。したがって、本明細書において「Aおよび／またはB」などの語句で使用される「および／または」という用語は、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」（単独）、および「B」（単独）を含むことを意図するものである。同様に、「A、B、および／またはC」などの語句で使用される「および／または」という用語は、以下の局面のそれぞれを包含することを意図するものである：A、B、およびC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A（単独）；B（単独）；ならびにC（単独）。 10

【0054】

本明細書において、「含む（comprising）」という言葉で態様が記載される場合は常に、他の場合には、「からなる（consisting of）」および／または「から本質的になる（consisting essentially of）」という観点から記載される類似の態様も提供されている。

【0055】

本明細書および特許請求の範囲の全体にわたり、数値に関して使用される「約」という用語は、正確さの範囲を表し、当業者に周知であり受け入れられている。一般に、正確さのそのような範囲は±10%である。 20

【0056】

他に定義されていない限り、本明細書で使用される技術用語および科学用語はすべて、本開示が関係する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press；およびOxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、本開示で使用される用語の多くについて一般的辞書を当業者に提供する。 30

【0057】

単位、接頭辞、および記号は、国際単位系（Système International de Unités）（SI）で容認された形式で表示される。数値範囲は、その範囲を定義する数を包含する。別段の指示がない限り、アミノ酸配列は、アミノからカルボキシの方向で、左から右に記載される。本明細書に提供される標題は、本開示の種々の態様を限定するものではなく、本明細書を全体として参照することにより把握され得るものである。したがって、この直後に定義される用語は、本明細書を全体として参照することにより、さらに完全に定義される。 40

【0058】

本明細書で使用される「ペリオスチン」という用語は、骨芽細胞特異的因子2（OSF-2）としても知られるペリオスチンタンパク質を指す。合計23個のエキソンが完全長のアイソフォーム1で同定されており、ヒトペリオスチンは少なくとも6つのアイソフォーム：1、2、3、4、7、および8で存在する。すべてのアイソフォームのエキソンマップを図12に示し、アイソフォーム1、2、3、4、7、および8の長さおよび分子量を表1に示す。エキソン1～17および22～23は、すべてのアイソフォーム間で保存されているが、エキソン17～21を含有する領域は可変的である。特には、この用語は、任意の哺乳類ペリオスチン、例えば哺乳類ペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を指す。例えば、「ペリオスチン」という用語は、哺乳類ペリオスチンのアイソ 50

フォーム 1、2、3、4、7、および 8 を指すこともある。特定の態様では、ペリオスチンはヒトペリオスチンである。ヒトペリオスチンは、以下のアミノ酸配列を含む、少なくとも 4 つのアイソフォーム 1、2、3、および 4 で存在する：N C B I データベースによれば、それぞれ、NP_006466.2 (配列番号 1)；NP_001129406.1 (配列番号 2)、NP_001129407.1 (配列番号 3)、および NP_001129408.1 (配列番号 4) である。ヒトペリオスチンはまた、以下のアミノ酸配列：配列番号 16 および配列番号 17 を含む、アイソフォーム 7 および 8 として存在することもある。上記に記載の 4 つの成熟ヒトペリオスチンアイソフォームの共通 N 末端領域も図 1 に示し、配列番号 5 として本明細書に示す。N 末端シグナル配列は、細胞からの分泌を促進する。ペリオスチンアイソフォーム 1、2、3、4、7、および 8 は、ポリヌクレオチド配列の配列番号 10 ~ 15 によりコードされる。以下の 5 つのアイソフォームが正常な肺組織中に存在することが発見されている：アイソフォーム 2、3、4、7、および 8 (Morra et al. Lung Cancer. 2012. 76 (2) : 183 - 190)。

【0059】

【表 1】

表 1. ペリオスチンアイソフォーム

アイソフォーム	アミノ酸	MW(シグナルペプチドを含まない)
1	829	92492
2	772	86199
3	774	86432
4	744	83028
7	742	82676
8	712	79289

【0060】

本明細書で使用される場合、「抗体」（またはそのフラグメント、変異体、もしくは誘導体）という用語は、B 細胞により産生される定型抗体の文脈では、抗原に結合することができる少なくとも抗体の最小部分、例えば、少なくとも重鎖の可変ドメイン (V H) および軽鎖の可変ドメイン (V L) を指す。脊椎動物系統の基本抗体構造は比較的よく理解されている。例えば、Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988) を参照されたい。

【0061】

軽鎖および重鎖は両方とも、構造的および機能的相同性の領域に分けられる。「定常」および「可変」という用語は機能的に使用される。この点に関して、軽鎖 (V L) および重鎖 (V H) 部分の両方の可変ドメインが、抗原の認識および特異性を決定することは認識されるであろう。これに対して、軽鎖 (C L) および重鎖 (C H 1、C H 2、または C H 3) の定常領域は、重要な生物学的特性、例えば、分泌、経胎盤移動、Fc 受容体結合、補体結合等を付与する。

【0062】

上記に示されるように、可変領域は、結合する分子が抗原上のエピトープを選択的に認識し、それに特異的に結合することを可能にする。すなわち、抗体の V L ドメインおよび V H ドメイン、または相補性決定領域 (CDR) のサブセットが組み合わさって、3 次元抗原結合部位を画定する可変領域が形成される。この 4 元結合分子構造は、Y の各アームの末端に存在する抗原結合部位を形成する。より具体的には、抗原結合部位は、V H 鎖および V L 鎖のそれぞれの上にある 3 つの CDR により画定される。

【0063】

10

20

30

40

50

天然の抗体では、各抗原結合ドメイン中に存在する6つの「相補性決定領域」すなわち「CDR」は、抗体が水性環境でその3次元配置をとるにつれて抗原結合ドメインを形成するように特異的に配置された短い非連續的なアミノ酸配列である。「フレームワーク」領域と呼ばれる、抗原結合ドメイン中のアミノ酸の残部は、分子間の可変性が少ない。フレームワーク領域は大部分、シートコンフォメーションをとり、CDRはシート構造を連結するループを形成し、一部の場合ではシート構造の一部を形成する。したがって、フレームワーク領域は、鎖間の非共有結合性相互作用によりCDRを正確な配向に配置させるスキヤフォールドを形成するように機能する。CDRの配置により形成された抗原結合ドメインは、免疫反応性抗原上のエピトープに相補的な表面を画定する。この相補的な表面は、抗体のその同族エピトープへの非共有結合を促進する。CDRおよびフレームワーク領域をそれぞれ含むアミノ酸は、それらが正確に画定されているので、任意の所与の重鎖または軽鎖の可変領域について当業者により容易に特定することができる（参照によりその内容全体が本明細書に組み込まれる“Sequences of Proteins of Immunological Interest,” Kabat, E., et al., U.S. Department of Health and Human Services, (1983)；およびChothia and Lesk, J. Mol. Biol., 196: 901-917 (1987)を参照のこと）。

【0064】

当技術分野内で使用および／または容認されている用語について2つ以上の定義が存在する場合には、本明細書で使用される用語の定義は、明白に反対の意味でない限り、そのような意味すべてを含むように意図される。具体例は、重鎖および軽鎖ポリペプチドの両方の可変領域内に見出される非連續的な抗原結合部位を記載するための「相補性決定領域」（「CDR」）という用語の使用である。この特定の領域は、参照により本明細書に組み込まれるKabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, “Sequences of Proteins of Immunological Interest” (1983) and by Chothia et al., J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987)により記載されており、それらの定義には、相互に比較された場合のアミノ酸残基の重複またはサブセットが含まれる。それにもかかわらず、抗体のCDRまたはその変異体を指すためにいずれの定義を適用しても、本明細書で定義および使用される用語の範囲内であることが意図される。

【0065】

抗体またはその抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体としては、以下に限定されるものではないが、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体、一本鎖抗体、エピトープ結合フラグメント、例えば、Fab、Fab'およびF(ab')2、Fd、Fvs、一本鎖Fvs(scfv)、一本鎖抗体、ジスルフィド結合Fvs(sdfv)、VLまたはVHドメインのいずれかを含むフラグメント、Fab発現ライブラリーにより生成されるフラグメントが挙げられる。Scfv分子は当技術分野で公知であり、例えば、米国特許第5,892,019号明細書に記載されている。本開示により包含される免疫グロブリンまたは抗体分子は、任意のタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、およびIgY）、クラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2）、またはサブクラスの免疫グロブリン分子であり得る。

【0066】

「特異的に結合する」とは、一般的には、抗体またはそのフラグメント、変異体、もしくは誘導体が、その抗原結合ドメインを介してエピトープに結合すること、およびその結合が、抗原結合ドメインとエピトープとの間で一部の相補性を必要とすることを意味する。この定義によれば、抗体は、その抗原結合ドメインを介して、ランダムで無関係のエピトープに結合するよりも容易にそのエピトープに結合する場合、そのエピトープに「特異的に結合する」と言う。

10

20

30

40

50

【0067】

抗体またはそのフラグメント、変異体、もしくは誘導体は、エピトープへの参照抗体または抗原結合フラグメントの結合をある程度阻止する範囲でそのエピトープに優先的に結合する場合、所与のエピトープへの参照抗体または抗原結合フラグメントの結合を競合的に阻害すると言う。競合阻害は、当技術分野で公知の任意の方法、例えば、競合 E L I S A アッセイにより判定することができる。結合分子は、所与のエピトープへの参照抗体または抗原結合フラグメントの結合を少なくとも 90 %、少なくとも 80 %、少なくとも 70 %、少なくとも 60 %、または少なくとも 50 % 競合的に阻害すると言ふこともできる。

【0068】

本明細書に開示される抗体またはその抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体は、それらが認識し特異的に結合する抗原のエピトープまたは部分、例えば標的ポリサッカライド、に関して記載または明示することができる。例えば、本開示で提供される抗体の抗原結合ドメインと特異的に相互作用するヒトペリオストチンの部分は、「エピトープ」である。

【0069】

本明細書で使用される場合、「I L - 1 3 媒介の疾患または障害」という用語は、疾患有する被験体中の異常なレベルの I L - 1 3 により引き起こされた（単独でもしくは他のメディエーターと共に）、それにより悪化した、それと関連した、またはそれにより長引いた任意の病態を指す。一部の実施形態では、I L - 1 3 媒介の疾患または障害は、肺の疾患または障害、慢性炎症性皮膚疾患または障害、炎症性腸疾患または障害であり得る。I L - 1 3 媒介の疾患または障害の非限定例としては、喘息、特発性肺線維症（I P F）、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、潰瘍性大腸炎（U C）、アレルギー性鼻炎、または慢性副鼻腔炎が挙げられる。I L - 1 3 媒介の疾患または障害の非限定例には、アトピー性皮膚炎が含まれる。

【0070】

本明細書で使用される場合、「肺の疾患または障害」という用語は、肺または呼吸器を少なくとも部分的に冒す任意の病態を指す。非限定例としては、喘息、I P F、C O P D、アレルギー性鼻炎、または慢性副鼻腔炎が挙げられる。特定の態様では、肺の疾患または障害は I L - 1 3 媒介性である。

【0071】

「喘息」という用語は、基礎疾患の炎症に関連していることも、関連していないこともある可逆的気流閉塞および／または気管支応答性亢進として現れる疾患を指す。喘息の例としては、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイド未処置喘息、慢性喘息、コルチコステロイド抵抗性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、コルチコステロイドで制御されない喘息、および例えば、参考によりその内容全体が本明細書に組み込まれる Expert Panel Report 3 : Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, National Asthma Education and Prevention Program (2007) (“N A E P P Guidelines”) に記載される他の喘息が挙げられる。

【0072】

本明細書で使用される「C O P D」という用語は、慢性閉塞性肺疾患を指す。「C O P D」という用語は、2つの主要な病状：肺気腫および慢性閉塞性気管支炎を含む。

【0073】

「特発性肺線維症」（I P F）という用語は、肺の進行性の瘢痕化または線維症を特徴とする疾患を指す。これは、肺胞が徐々に線維組織に置き換わるようになる特定のタイプの間質性肺疾患である。I P F については、進行性の瘢痕化により、正常では薄く柔軟性のある組織が厚く硬くなり、そのため、肺が膨張することが困難になって、酸素が容易に血流に入ることが妨げられる。例えば、Am . J . Respir . Crit . Care

10

20

30

40

50

M e d . 2 0 0 0 . 1 6 1 : 6 4 6 - 6 6 4 を参照されたい。

【 0 0 7 4 】

「潰瘍性大腸炎」(U C)という用語は、特徴的な潰瘍または開放創を含む、結腸直腸を冒す胃腸(G I)管の炎症性障害を指す。U C は間欠性の疾患であり、悪化した症状の期間と比較的症状がない期間がある。活動的な疾患の症状としては、長期間(週)持続する血液が混じった定的な下痢、体重減少、胃腸管からの慢性的な失血、貧血、腹痛、および軽度の不快感から痛みを伴う便通または便通による有痛性の腹部痙攣が挙げられる。例えば、Danese, et al. N Engl J Med. 2011; 365(18): 1713-25 を参照されたい。

【 0 0 7 5 】

「慢性炎症性皮膚疾患または障害」という用語は、皮膚を少なくとも部分的に冒す任意の病態を指す。非限定例としては、アトピー性皮膚炎、皮膚線維症、アレルギー性接触皮膚炎、湿疹、または乾癬が挙げられる。

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用される場合、「処置する」、「処置」、または「の処置」(例えば、「I L - 1 3 媒介の疾患または障害を有する患者を処置すること」という語句における) という用語は、I L - 1 3 媒介の疾患または障害の可能性を低減すること、I L - 1 3 媒介の疾患または障害の発症を低減すること、ならびに / または好ましくは被験体が不快感および / もしくはそれによる機能変化にもはや苦しまない程度に I L - 1 3 媒介の疾患または障害の重症度を低減すること(例えば、無処置患者に比較した場合、喘息悪化が相対的に低減すること) を指す。例えば、処置は、I L - 1 3 媒介の疾患または障害の発症を防止し、かつ / または I L - 1 3 媒介疾患の症状、徵候、または原因を治癒または緩和させる、被験体に施されたときの治療能力を指す。処置はまた、少なくとも 1 つの臨床症状の軽減もしくは低減および / または病状の進行の抑制もしくは遅延および / または疾患もしくは病気の発症の防止もしくは遅延を指す。したがって、「処置する」、「処置すること」、または「の処置」という用語(または文法上同義語) は、予防的および治療的処置計画の両方を指す。

【 0 0 7 7 】

本開示は、I L - 1 3 媒介の疾患または障害の処置で治療効果を提供する方法およびシステムを提供する。治療効果は、必ずしも特定の I L - 1 3 媒介の疾患または障害に対する治癒ということではなく、最も典型的には、I L - 1 3 媒介の疾患または障害の緩和または生存期間の延長、I L - 1 3 媒介の疾患または障害の消失、I L - 1 3 媒介の疾患または障害に関連した症状の低減、一次の I L - 1 3 媒介の疾患または障害の発症からもたらされる二次の疾患、障害、または病状の防止または緩和、および / あるいは I L - 1 3 媒介の疾患または障害の防止を含む結果を包含する。

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用される「被験体」または「患者」という用語は、I L - 1 3 媒介の疾患または障害の診断、予後、または治療を所望する任意の被験体、特に哺乳類の被験体を指す。本明細書で使用される場合、「被験体」または「患者」という用語は、任意のヒトまた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、例えば哺乳類および非哺乳類、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、クマ、ニワトリ、両生類、爬虫類等を含む。本明細書で使用される場合、「I L - 1 3 媒介の疾患または障害」を有する患者などの語句は、I L - 1 3 媒介の疾患または障害に対する治療、イメージングもしくは他の診断法、および / または防止的処置の適用から利益を得ることになる被験体、例えば哺乳類の被験体を含む。

【 0 0 7 9 】

本開示の一部の態様では、被験体は未処置被験体である。未処置被験体は、治療、例えば治療剤を施したことのない被験体である。一部の態様では、未処置被験体は、I L - 1 3 媒介の疾患または障害、例えば、喘息、I F P 、C O P D 、またはU C を有すると診断される前に治療剤で処置されていない。一部の態様では、未処置被験体は、I L - 1 3

10

20

30

40

50

媒介の疾患または障害、例えばアトピー性皮膚炎を有すると診断される前に治療剤で処置されていない。別の態様では、被験体は、IL-13媒介の疾患または障害を有すると診断される前に、治療および/または治療剤（例えば、IL-13媒介の疾患または障害、肺の疾患または障害、あるいは炎症性腸疾患または障害に関連した炎症性反応を調節することができる治療剤）の単回または複数回投与を受けている。別の態様では、被験体は、IL-13媒介の疾患または障害を有すると診断される前に、治療および/または治療剤（例えば、IL-13媒介の疾患または障害、肺の疾患または障害、炎症性腸疾患または障害、あるいは慢性炎症性皮膚疾患または障害に関連した炎症性反応を調節することができる治療剤）の単回または複数回投与を受けている。一態様では、治療剤は小分子薬物である。特定の態様では、薬剤はコルチコステロイドである。別の態様では、薬剤は、モンテルカスト、ザフィルルカスト、またはジロートンなどのロイコトリエン修飾剤であり得る。さらなる態様では、治療剤は、メチルキサンチン（例えば、テオフィリン）またはクロモン（例えば、ナトリウムクロモリンおよびネドクロミル）であり得る。別の態様では、治療剤は、サルメテロール、フォモテロール、またはインダカテロールなどの長時間作用型ベータ2アゴニストであり得る。さらなる態様では、薬剤はメトトレキセートまたはシクロスボリンであり得る。
10

【0080】

特定の態様では、治療剤は、喘息の防止、処置、管理、または寛解のために使用される薬剤であり得る。喘息用治療剤の非限定例としては、抗コリン薬（例えば、臭化イプラトロピウムおよび臭化オキシトロピウム）、ベータ2アンタゴニスト（例えば、アルブテロール（PROVENTIL（登録商標）またはVENTOLIN（登録商標））、ビトルテロール（TOMALATE（登録商標））、フェノテロール、フォルモテロール、イソエタリン、メタプロテレノール、ピブテロール（MAXAIR（登録商標））、サルブタモール、サルブタモールテルブタリン、およびサルメテロール、テルブトレイン（BRETHAIRE（登録商標））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（VANCERIL（登録商標）またはBECLOVENT（登録商標））、トリアムシノロンアセトニド（AZMACORF（登録商標））、フルニソリド（AEROBID（登録商標））、およびプロピオン酸フルチカゾン（FLOVENT（登録商標））、ロイコトリエンアンタゴニスト（例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト、およびジロートン）、テオフィリン（THEODUR（登録商標）、UNIDUR（登録商標）錠剤、およびSLO-BID（登録商標）Gyro caps）、およびサルメテロール（SEREVENT（登録商標））、クロモリン、およびネドルクロミル（nedorchromil）（INTAL（登録商標）およびTILADE（登録商標））、IgEアンタゴニスト、IL-4アンタゴニスト（抗体を含む）、IL-5アンタゴニスト（抗体を含む）、PDE4阻害剤、NF-B阻害剤、IL-13アンタゴニスト（抗体を含む）、CpG、CD23アンタゴニスト、セレクチンアンタゴニスト（例えば、TBC1269）、肥満細胞プロテアーゼ阻害剤（例えば、トリプターゼキナーゼ阻害剤（例えば、GW-45、GW-58、およびゲニステイン）、ホスファチジルイノシチド-3'（PI3）-キナーゼ阻害剤（例えば、カルフォスチンC））、および他のキナーゼ阻害剤（例えば、スタウロスボリン）、C2a受容体アンタゴニスト（抗体を含む）、ならびに補助的および機械的人工呼吸などの支持呼吸療法が挙げられる。
20
30
40

【0081】

一部の態様では、被験体は、少なくとも1つの治療上有効な用量の経口または吸入コルチコステロイドを投与されている。特定の態様では、被験体は、長時間作用型ベータ2アドレナリンアゴニスト（例えば、キシナホ酸サルメテロール）を投与されている。一部の態様では、被験体は、合成グルココルチコイド（例えば、プロピオン酸フルチカゾン）を投与されている。特定の態様では、被験体は、キシナホ酸サルメテロールとプロピオン酸フルチカゾン（ADVAIR（登録商標））の組合せを投与されている。特定の態様では、被験体は、ベータ2アドレナリン作用性気管支拡張薬（例えば、硫酸アルブテロール）を投与されている。他の態様では、被験体は、IL-13媒介の病態を中和することがで
50

きる、少なくとも 1 つの治療上有効な用量の抗体（例えば、抗 IL - 13 抗体、例えばトラロキヌマブ（配列番号 8 ~ 9））を投与されている。使用することができる他の抗 IL - 13 モノクローナル抗体としては、2012 年 3 月 1 日に公開された米国特許出願公開第 2012 - 0052060 号明細書に記載のものが挙げられる。他の IL - 13 アンタゴニストとしては、限定されるものではないが、(a) 抗ヒト - IL - 13 抗体、例えば、レブリキズマブ（配列番号 6 ~ 7）（MILR1444A / RG3637、Roche / Genentech）、ABT - 308（Abbott）、GSK679586（GlaxoSmithKline）、QAX576（Novartis）；(b) 抗ヒト - IL - 13R 1 抗体、例えば、Merck MK6105；(c) IL - 13 - PEG 8 QQR（NeoPharm, Inc.）などの IL - 13 - 毒素コンジュゲート；(d) IL - 4 突然変異タンパク質 Aerovant（商標）（Aerovance, Inc.）；(e) デュピルマブ / REGN668（Regeneron）などの抗 IL - 4R 抗体；(f) AIR645（Isis）など、IL - 4R に向けられた二本鎖オリゴスクレオチド；または(g) GSK2434735（Glaxo SmithKline）などの IL - 4 / IL - 13 二重特異性抗体が挙げられる。
10

【0082】

一態様では、本明細書に開示の方法に従って使用される治療剤は、抗体、例えば抗 IL - 13 抗体である。

【0083】

本明細書で使用される場合、「IL - 13 アンタゴニスト」という用語は、in vitro または in vivo のいずれかで IL - 13 の発現、活性、または半減期に影響を及ぼし得るか、あるいは IL - 13 媒介の疾患または障害を有する被験体において、IL - 13 により引き起こされたかまたは悪化した症状、病態、もしくは続発症に影響を及ぼし得る任意の薬剤を指す。IL - 13 アンタゴニストは、以下に定義される任意の「治療剤」であり、直接的または間接的のいずれかで、IL - 13 の活性を阻害、低減、または中和するか、IL - 13 の発現を阻害または低減するか、IL - 13 の半減期を短縮するか、あるいは IL - 13 による症状の悪化を防止することができるものである。特定の態様では、IL - 13 アンタゴニストは、抗 IL - 13 モノクローナル抗体、例えばトラロキヌマブ（配列番号 8 ~ 9）、または参照によりその内容全体が本明細書に組み込まれる、2012 年 3 月 1 日に公開された米国特許出願公開第 2012 - 0052060 号明細書に記載される他の抗 IL - 13 モノクローナル抗体である。
20
30

【0084】

本明細書で使用される「治療」という用語は、例えば、治療剤、器具使用、支持的処置、および外科手術またはリハビリテーションを含む、IL - 13 媒介の疾患または障害の治癒、緩和、または防止のための任意の手段を含む。この点で、治療という用語は、IL - 13 媒介の疾患または障害の防止、管理、処置、および / または寛解に使用することができる任意のプロトコール、方法、および / または治療法もしくは診断法を包含する。一部の態様では、「治療」という用語は、その必要のある患者に、IL - 13 活性またはペリオスチンレベルを低減することができる治療上有効な量の治療剤を投与することを指す。
40

【0085】

本明細書で使用される「治療剤」という用語は、所望する通常において有益な効果をもたらす、IL - 13 媒介の疾患または障害を有する被験体に投与される任意の治療上活性な物質を指す。治療剤という用語は、例えば、一般に小分子薬物および生物製剤と呼ばれる古典的な低分子量治療剤を含み、以下に限定されるものではないが、抗体またはその活性フラグメント、ペプチド、脂質、タンパク質薬、タンパク質コンジュゲート薬、酵素、オリゴスクレオチド、リボザイム、遺伝物質、プリオン、ウイルス、細菌、および真核細胞を含む。治療剤はまた、被験体に投与されると、所望の治療上活性な物質に代謝されるプロドラッグであってもよい。一部の態様では、治療剤は予防剤である。さらに、治療剤は薬学的に製剤化することができる。治療剤はまた、放射性同位体であっても、光もしく
50

は超音波エネルギーなどの一部の他の形態のエネルギーにより、または全身投与することができる他の循環分子により活性化される薬剤であってもよい。一部の態様では、「治療剤」という用語は、それを必要とする患者において、IL-13活性またはペリオスチンレベルを低減することができる治療上活性な物質を指す。

【0086】

本明細書で使用される「治療上有効な」量とは、IL-13媒介の疾患または障害を有する被験体にある程度の改善または利益をもたらす治療剤の量である。したがって、「治療上有効な」量は、肺の疾患または障害の少なくとも1つの臨床症状に、ある程度の緩和、軽減、および／または減少をもたらす量である。本開示の方法およびシステムにより処置することができる、肺の疾患および障害に関連した臨床症状は、当業者に周知である。一部の実施形態では、「治療上有効な」量は、慢性炎症性皮膚疾患または障害の少なくとも1つの臨床症状に、ある程度の緩和、軽減、および／または減少をもたらす量である。本開示の方法およびシステムにより処置することができる、慢性炎症性皮膚疾患または障害に関連した臨床症状は、当業者に周知である。さらに、当業者は、ある程度の利益が被験体にもたらされる限り、治療効果が完全であることも治癒的であることも必要でないことを認識するであろう。一部の態様では、「治療上有効な」という用語は、それを必要とする患者において、IL-13活性またはペリオスチンレベルを低減することができる治療剤治療剤の量を指す。

10

【0087】

本明細書で使用される場合、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者に特定の結果を達成する「十分な量」または達成する「ために十分な量」とは、場合によっては治療効果である（すなわち、治療上有効な量の投与による）所望の効果をもたらすために効果的な治療剤（例えば、抗体）の量を指す。一部の態様では、そのような特定の結果は、それを必要とする患者における、IL-13活性またはペリオスチンレベルの低減である。

20

【0088】

本明細書で使用される「試料」という用語は、被験体から得られる全血、血清、筋肉、唾液などの任意の体液または生体組織を含む。試料としては、任意の体液または生体組織、例えば、全血、血清、筋肉、唾液、尿、滑液、骨髄、脳脊髄液、鼻分泌物、喀痰、羊水、気管支肺胞洗浄液、肺組織、末梢血単核球または全白血球、リンパ節細胞、脾臓細胞、扁桃腺細胞、または皮膚が挙げられる。一部の具体的な態様では、試料は、血液もしくはその分画、筋肉、皮膚、またはそれらの組合せである。試料は当技術分野で公知の任意の手段によって得ることができる。

30

【0089】

本開示の方法およびシステムを適用するために、患者由来の試料は、IL-13媒介の疾患または障害を処置するための治療を施す前または後に得ることができる。一部の場合では、治療を開始した後、または治療を終了した後に、引き続いて試料を患者から得ることができる。試料は、例えば、医療提供者（例えば、医師）または医療利益提供者により要求され、同じもしくは異なる医療提供者（例えば、看護師、病院）または臨床検査室により取得および／または処理され得、処理後、その結果は、さらに別の医療提供者、医療利益提供者、または患者に送られる。同様に、1つまたは複数のスコアの測定／判定、スコア間の比較、スコアの評価、および処置決定は、1人または複数の医療提供者、医療利益提供者、および／または臨床検査室により実施され得る。

40

【0090】

本明細書で使用される場合、「医療提供者」という用語は、生きている被験体、例えば、ヒト患者に直接接触し、医療業務を行う個体または機関を指す。医療提供者の非限定例としては、医師、看護師、技師、セラピスト、薬剤師、カウンセラー、代替医療専門家、医療施設、診療室、病院、緊急処置室、診療所、救急ケアセンター、代替医療診療所／施設、ならびに以下に限定されるものではないが、一般医療、専門医療、外科、および／または任意の他のタイプの処置、評価、維持、治療、薬物、および／または助言を含む、患者の健康状態の全部または任意の一部に関する、一般および／または専門の処置、評価、

50

維持、治療、薬物、および助言を提供する任意の他の主体が挙げられる。

【0091】

本明細書で使用される場合、「臨床検査室」という用語は、生きている被験体（例えば、ヒト）に由来する材料の検査または処理のための施設を指す。処理の非限定例としては、情報の提供を目的とする、例えば、生きている被験体、例えばヒトの任意の疾患もしくは機能障害の診断、防止、処置、または健康状態の評価を目的とする、ヒト身体に由来する材料の生物学、生化学、血清学、化学、免疫血液学、血液学、生物物理学、細胞学、病理学、遺伝学、または他の検査が挙げられる。これらの検査はまた、試料の採取またはそうでなければ取得、生きている被験体、例えばヒトの体内、または生きている被験体、例えばヒトの身体から得られる試料中の種々の物質の調製、決定、測定、またはそうであればその有無の記載を行うための手順を含む。10

【0092】

本明細書で使用される場合、「医療利益提供者」という用語は、全体または一部のために提供する、贈呈する、申し出る、または支払う、あるいはそうでなければ1つまたは複数の医療利益、利益計画、医療保険、および／または医療費会計プログラムへのアクセスを患者に与えることに関連した、個々の団体、組織、または集団を包含する。

【0093】

一部の態様では、医療提供者は、IL-13媒介の疾患または障害を処置する治療を施すために別の医療提供者を管理または指導することができる。医療提供者は、別の医療提供者または患者に以下の行為を行なうように手段を提供するかまたは指導することができる：試料の取得、試料の処理、試料の提出、試料の受け取り、試料の転送、試料の分析、試料の測定、試料の定量、試料の分析／測定／定量の後に得られた結果の提供、試料の分析／測定／定量の後に得られた結果の受け取り、1つまたは複数の試料の分析／測定／定量の後に得られた結果の比較／スコア化、1つまたは複数の試料からの比較／スコアの提供、1つまたは複数の試料からの比較／スコアの取得、治療（例えば、喘息、IPF、COPD、またはUCなどのIL-13媒介の疾患または障害を処置する治療剤）の施行、治療施行の開始、治療施行の中止、治療施行の継続、治療施行の一時中断、治療剤投与量の増加、治療剤投与量の低減、治療剤投与量の継続、治療剤投与回数の増加、治療剤投与回数の低減、治療剤に関する同じ投与回数の維持、少なくとももう一つの治療または治療剤への治療または治療剤の交替、少なくとももう一つの治療または追加の治療剤との治療または治療剤の併用。20

【0094】

一部の態様では、医療利益提供者は、例えば、試料の収集、試料の処理、試料の提出、試料の受け取り、試料の転送、試料の分析または測定、試料の定量、試料の分析／測定／定量の後に得られた結果の提供、試料の分析／測定／定量の後に得られた結果の転送、1つまたは複数の試料の分析／測定／定量の後に得られた結果の比較／スコア化、1つまたは複数の試料からの比較／スコアの転送、治療または治療剤の施行、治療または治療剤の施行の開始、治療または治療剤の施行の中止、治療または治療剤の施行の継続、治療または治療剤の施行の一時中断、治療剤投与量の増加、治療剤投与量の低減、治療剤投与量の継続、治療剤投与回数の増加、治療剤投与回数の低減、治療剤に関する同じ投与回数の維持、少なくとももう一つの治療または治療剤への治療または治療剤の交替、少なくとももう一つの治療または追加の治療剤との治療または治療剤の併用を承認または拒絶することができる。30

【0095】

さらに、医療利益提供は、例えば、治療処方の承認または拒絶、治療適用範囲の承認または拒絶、治療費用の払い戻しの承認または拒絶、治療適格性の判定または拒絶等を行うことができる。

【0096】

一部の態様では、臨床検査室は、例えば、試料の収集または取得、試料の処理、試料の提出、試料の受け取り、試料の転送、試料の分析または測定、試料の定量、試料の分析／50

測定 / 定量の後に得られた結果の提供、試料の定量、試料の分析 / 測定 / 定量の後に得られた結果の受け取り、1つまたは複数の試料の分析 / 測定 / 定量の後に得られた結果の比較 / スコア、1つまたは複数の試料からの比較 / スコアの提供、1つまたは複数の試料からの比較 / スコアの取得、あるいは他の関連行為を行うことができる。

【0097】

「ベクター」は、それが連結した別の核酸を輸送することができる核酸分子を記載するために本明細書で使用される。ベクターの1タイプは「プラスミド」であり、追加のDNAセグメントを連結し得る環状二本鎖DNAループを指す。ベクターの別のタイプはウイルスベクターであり、このベクターでは追加のDNAセグメントはウイルスゲノムに連結され得る。特定のベクターは、導入された宿主細胞中で自律的に複製することができる（例えば、細菌の複製起点を有する細菌ベクター、およびエピソームの哺乳類ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソームの哺乳類ベクター）は、宿主細胞中への導入時に宿主細胞のゲノムに組み込まれ得、それによって、宿主ゲノムと共に複製される。さらに、特定のベクターは、作動可能に連結された遺伝子の発現を指示することができる。そのようなベクターは、「組換え発現ベクター」（または、単純に「発現ベクター」）と本明細書で呼ばれる。一般に、組換えDNA技術において有用な発現ベクターは、プラスミドの形態である場合が多い。プラスミドはベクターの最も一般的に使用される形態であるので、「プラスミド」および「ベクター」は、本明細書において互換的に使用することができる。しかしながら、等価な機能を発揮するウイルスベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス、およびアデノ随伴ウイルス）などの他の形態の発現ベクターも使用することができる。この点に関しては、ベクターのRNAバージョン（RNAウイルスベクターを含む）も、本開示の文脈において使用を見出すことができる。10

【0098】

抗ペリオスチン抗体

本開示は、単離抗ペリオスチン抗体およびその抗原結合フラグメントを提供する。特定の態様では、本明細書に提供される抗ペリオスチン抗体および抗原結合フラグメントは、ヒトペリオスチンに結合することができる。特定の態様では、本明細書に提供される抗体およびフラグメントは、ヒトペリオスチンの複数のアイソフォーム、例えば、少なくともアイソフォーム1、2、3、および4に結合する。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗体およびフラグメントは、アイソフォーム1、2、3、4、7、および8の少なくとも1つに結合することができる。例えば、本明細書に詳述される抗体は、少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、またはアイソフォーム1、2、3、4、7、および8の6つすべてに結合することができる。ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4はそれぞれ、配列番号1～4として本明細書に示され、それらのN末端領域が図1にアライメントされている。ヒトペリオスチンのアイソフォーム7および8は、配列番号16および17として本明細書に示される。一部の態様では、本明細書に提供される抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメントは、ヒトペリオスチンの他のアイソフォームに結合することもでき、また他の種、例えば、マウス、ラット、ウサギ等に由来するペリオスチタンパク質に結合することもできる。30

【0099】

本開示は、特に、ヒトペリオスチンのN末端領域に結合する、3つの新規のマウスマонクローナル抗体を提供する。これらの抗体は標準ハイブリドーマ技術により産生され、これらの抗体を産生するハイブリドーマは、American Type Culture Collection、Massachusetts，VAにブダペスト条約の下で2013年4月17日に寄託されている。これらの抗ペリオスチン抗体は、本明細書において、4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5と呼ばれる。これらの抗体の抗原結合フラグメント、変異体、および/または誘導体も提供される。同じエピトープに結合するという点で、または4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5の1つまたは複数を競合的に阻害することができるという点でこれらの抗体に関連する抗体も提供される。モノクローナル抗体4B4.B11は、寄託番号PTA-120210の下でAmerican Type Culture Collection、Massachusettsに40

assass, VA (ATCC) に寄託されたハイブリドーマから產生され、モノクローナル抗体 7B5.C4 は、寄託番号 PTA-120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生され、またモノクローナル抗体 3C11.G5 は、寄託番号 PTA-120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生される。

【0100】

特定の態様では、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体が提供されるが、この抗体は、寄託番号 PTA-120210 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4B4.B11、寄託番号 PTA-120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7B5.C4、または寄託番号 PTA-120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3C11.G5 と同じペリオスチンエピトープに結合する。 10

【0101】

特定の態様では、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体が提供されるが、この抗体は、寄託番号 PTA-120210 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4B4.B11、寄託番号 PTA-120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7B5.C4、または寄託番号 PTA-120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3C11.G5 の結合を競合的に阻害する。例えれば、モノクローナル抗体 7B5.C4 および 3C11.G5 は、ヒトペリオスチンへの結合 20 に対して互いに競合的に阻害することができる。

【0102】

特定の態様では、単離抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体が提供されるが、この抗体は、3つの重鎖相補性決定領域 (CDR) である VHCDR1、VHCDR2、および VHCDR3 を有する重鎖可変ドメイン (VH) と、3つの軽鎖 CDR である VLCDR1、VLCDR2、および VLCDR3 を有する軽鎖可変ドメイン (VL) とを含み、単離抗体またはそのフラグメントの CDR は、寄託番号 PTA-120210 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4B4.B11、寄託番号 PTA-120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7B5.C4、または寄託番号 PTA-120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3C11.G5 の CDR と同一である。 30

【0103】

特定の態様では、単離抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体が提供されるが、この抗体は、寄託番号 PTA-120210 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4B4.B11、寄託番号 PTA-120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7B5.C4、または寄託番号 PTA-120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3C11.G5 の VH および VL と同一の VH および VL を含む。 40

【0104】

当業者は、寄託されたハイブリドーマの1つまたは複数に由来する抗体の1つまたは複数を取得するに際して、発現された抗体を単離し、クローニングし、シークエンシングして、過度に実験することなく、VH、VL、および CDR 領域を決定することができる。

【0105】

特定の態様では、抗体產生細胞培養物が提供されるが、この細胞培養物は、本明細書に提供される抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体を発現させるために使用することができる。特定の態様では、細胞培養物は、寄託番号 PTA-120210 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマ、寄託番号 PTA-120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマ、寄託番号 PTA-120209 の下で ATCC に寄 50

託されたハイブリドーマからなる群から選択されるハイブリドーマを含む。

【0106】

本明細書に記載される任意の抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメント、変異体、もしくは誘導体はさらに、追加のポリペプチド、例えば分泌を指示するシグナルペプチドを含むことができる。さらに、本明細書に記載される抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメント、変異体、もしくは誘導体は、例えば、本明細書に記載される融合ポリペプチド、F a b フラグメント、s c F v s、または他の誘導体であり得る。

【0107】

特定の態様では、本明細書に提供される抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメントは、融合タンパク質の一部であり得る、すなわち、抗体またはその抗原結合フラグメントは、異種ポリペプチドに融合することができる。本明細書で使用される「異種ポリペプチド」という用語は、そのポリペプチドが、抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメントとは別の実体に由来することを意味する。非限定例では、抗体またはその抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体に融合される「異種ポリペプチド」は、同じ種の非免疫グロブリンポリペプチド、または免疫グロブリンもしくは非免疫グロブリンの異種ポリペプチドに由来するものであり得る。一部の態様では、異種ポリペプチドは、例えば、安定化ポリペプチド、タグ、標識、またはそれらの組合せであり得る。

10

【0108】

特定の態様では、本明細書に記載される抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメント、異性体、もしくは誘導体は、異種アミノ酸配列または抗体に通常は関連しない1つもしくは複数の他の部分（例えば、ペプチド、タンパク質、酵素、脂質、異種抗体もしくはそのフラグメント、検出可能な標識、ポリエチレングリコール（PEG）、または任意の前記物質の2つ以上の組合せ）を含むことができる。さらなる態様では、本明細書に記載される抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメント、異性体、もしくは誘導体は、酵素、蛍光標識、化学発光標識、生物発光標識、放射性標識、または任意の前記検出可能な標識の2つ以上の組合せからなる群から選択される検出可能な標識を含むことができる。特定の態様では、検出可能な標識はビオチンであり、これは、例えば、酵素、例えば西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）にコンジュゲートされたストレプトアビシンと相互作用することができる。特定の態様では、検出可能な標識はルテニウムキレート化合物であり、これは電流に曝露すると光を放射することができる。他の検出可能な標識は、当業者に周知である。

20

【0109】

上記に示される抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメントの1つまたは複数を含む組成物も本明細書に提供される。特定の態様では、組成物は、本明細書に別記される「捕捉」抗体および「検出」抗体を含む。本明細書に提供される組成物は、限定されるものではないが、緩衝剤、担体、および防腐剤を含むことができる。防腐剤、安定剤、緩衝剤、抗酸化剤、および／または他の添加剤としては、緩衝剤、例えば、リン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸およびメチオニン；防腐剤、例えば、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル、またはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えば、メチルまたはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサンノール；3'-ペントノール；およびm-クレゾール；低分子量ポリペプチド；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリジン；单糖類、二糖類、および他の炭水化物、例えば、グルコース、マンノース、またはデキストリン；キレート剤、例えば、EDTA；糖類、例えば、スクロース、マンニトール、トレハロース、またはソルビトール；塩形成対イオン、例えば、ナトリウム；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質複合体）；および／または非イオン性界面活性剤、例えば、TWEEN（商標）、PLURONIC（商標）、またはポリエチレングリコール（PEG）が挙げられる。本明細

30

40

50

書に提供される組成物は、単一のバイアルまたは容器中で混合することができるか、あるいは2つ以上のバイアルもしくは容器で、または本明細書に別記されるキットの一部として提供することができる。

【0110】

抗ペリオスチン抗体、そのフラグメント、またはその変異体をコードする単離核酸も本明細書に提供される。一部の実施形態では、単離核酸によりコードされる抗ペリオスチン抗体、そのフラグメント、またはその変異体は、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8に結合する。単離核酸は、抗ペリオスチン抗体、そのフラグメント、またはその変異体をコードする核酸分子に、ストリンジエントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含むことができる。抗ペリオスチン抗体、そのフラグメント、またはその変異体をコードする単離核酸を含むベクターも本明細書に提供される。10

【0111】

本開示の抗体は、そのような抗体をそのミルク中に産生するトランスジェニック動物または哺乳動物、例えばヤギ、ウシ、ウマ、ヒツジ等、を提供するような適切な宿主に本開示の抗体をコードする核酸またはベクターを送達することにより調製することができる。これらの方法は当技術分野で公知であり、例えば、米国特許第5,827,690号明細書；同第5,849,992号明細書；同第4,873,316号明細書；同第5,849,992号明細書；同第5,994,616号明細書；同第5,565,362号明細書；および同5,304,489号明細書に記載されている。抗体はまた、本開示の抗体をコードする核酸またはベクターを送達して、そのような抗体を植物の一部においてまたはそれから培養された細胞において産生するトランスジェニック植物および培養植物細胞（例えば、以下に限定されるものではないが、タバコ、トウモロコシ、およびウキクサ）を準備することによって調製することができる。20

【0112】

一部の実施形態では、本明細書に開示される抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメントは、宿主細胞中で産生される。一部の実施形態では、宿主細胞はベクターを含む。宿主細胞は原核生物であり得る。一部の実施形態では、原核細胞は大腸菌（Escherichia coli）細胞である。宿主細胞は真菌生物であり得る。一部の実施形態では、真核細胞は、CHO細胞、COS細胞、NS0細胞、または酵母細胞である。一部の実施形態では、真核細胞は、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞、または真菌細胞である。一部の実施形態では、動物細胞は、哺乳類細胞、鳥類細胞、または昆虫細胞である。抗体をコードする核酸を含むベクターが宿主細胞に導入される場合、宿主細胞における抗体の発現またはより好ましくは宿主細胞が増殖する培地中の抗体の分泌を可能にするために十分な時間、宿主細胞を培養することによって、抗体は産生される。抗体は、標準タンパク質精製法を使用して、培地から回収することができる。30

【0113】

ペリオスチンレベルを検出するためのアッセイ

本開示は、被験体から得られた試料中のペリオスチンレベルを測定する方法であって、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで試料をアッセイすることを含む、方法を提供する。他の態様では、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する。この方法で使用される例示的な抗体には、本明細書に記載されるマウスモノクローナル抗体4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5、またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体の1つもしくは複数が含まれる。40

【0114】

理論に拘束されたくないが、喘息、IPF、COPD、およびUC、ならびにIL-13発現により引き起こされるか、悪化するか、または併発され得る他の炎症性疾患の患者におけるペリオスチンレベルの上昇は、IL-13活性を低減または中和する治療から50

利益を得ることができる患者を特定するために使用することができる。例えば、Jia, et al., J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 647-654; Takayama, et al., J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 98-104; 国際公開第2012/083132号パンフレットを参照されたい。

【0115】

本明細書に開示される方法は、正常と上昇のペリオスチンレベルの間を識別し、それによって、例えば、喘息、COPD、IPF、またはUCの患者の特定のサブセットなど、IL-13媒介の疾患または障害を有するかまたは有する疑いのある患者が治療から利益を得ることになるか否かを判定するための切望されているアッセイを提供する。さらに、本明細書に提供されるアッセイは、現行の市販ペリオスチン試験アッセイによっては提供されないレベルで正常と上昇のペリオスチンレベルの間を識別することができる。例えば、図7Cおよび7Dを参照されたい。10

【0116】

本方法は、被験体から得られた試料中のペリオスチンを検出するための1つまたは複数の高度に特異的な感度のよいイムノアッセイの使用を含む。試料は、本明細書に提供される1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体、例えば、本明細書に記載されるマウスモノクローナル抗体4B4.B11、7B5.C4、3C11.G5、または関連抗体、またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体を使用するイムノアッセイでアッセイされる。20

【0117】

例えば、本開示は、本明細書に提供されるイムノアッセイを使用して、被験体から得られた試料中のペリオスチンレベルを測定する方法であって、1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれが独立して、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体3C11.G5と同じペリオスチンエピトープに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体である、方法を提供する。別の態様では、1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれは独立して、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体3C11.G5のペリオスチンへの結合を競合的に阻害する単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体である。別の態様では、1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれは独立して、3つの重鎖相補性決定領域(CDR)であるVHCDR1、VHCDR2、およびVHCDR3を有する重鎖可変ドメイン(VH)と、3つの軽鎖CDRであるVLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3を有する軽鎖可変ドメイン(VL)とを含む単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体であって、単離抗体またはそのフラグメントのCDRが、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体3C11.G5のCDRと同一である、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体である。別の態様では、1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれは独立して、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモ30
40
50

ノクローナル抗体 3 C 11 . G 5 の V H および V L と同一の V H および V L を含む単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体である。これらの抗体またはそのフラグメントのいずれも、1つまたは複数の異種ポリペプチド、例えば、安定化ポリペプチド、タグ、標識、またはそれらの組合せに融合することができるか、あるいは異種部分、例えば、ペプチド、タンパク質、酵素、脂質、異種抗体もしくはそのフラグメント、検出可能な標識、ポリエチレングリコール (P E G) 、またはこれらの任意の物質の 2 つ以上の組合せにコンジュゲートすることができる。特定の態様では、抗体は、ビオチンまたはルテニウムキレート化合物などの検出可能な標識を含む。他の検出可能な標識は、当業者に周知であり、本開示に含まれる。

【 0 1 1 8 】

10

本開示はさらに、検査試料中のペリオスチンレベルを測定するための方法を提供する。本明細書に提供される方法は、(a) 検査試料を少なくとも 1 つの捕捉抗体と接触させるステップであって、この捕捉抗体がペリオスチンまたはペリオスチンのフラグメント上のエピトープに結合して、捕捉抗体 - ペリオスチン抗原複合体を形成する、ステップと、(b) 捕捉抗体 - ペリオスチン抗原複合体を、検出可能な標識を含む少なくとも 1 つの検出抗体と接触させるステップであって、この検出抗体が、捕捉抗体により結合されていないペリオスチン上のエピトープに結合し、捕捉抗体 - ペリオスチン抗原 - 検出抗体複合体を形成する、ステップと、(c) (b) で形成された捕捉抗体 - ペリオスチン抗原 - 検出抗体複合体中の検出可能な標識により生成するシグナルに基づいて検査試料中のペリオスチン濃度を決定するステップとを含むことができる。少なくとも 1 つの捕捉抗体は、上記に記載される単離抗体または抗体フラグメントを含み、少なくとも 1 つの検出抗体は、上記に記載される単離抗体またはフラグメント抗体を含み、かつ少なくとも 1 つの捕捉抗体は少なくとも 1 つの検出抗体とは異なる。

【 0 1 1 9 】

20

特定の態様では、イムノアッセイは、サンドイッチャイムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着測定法 (E L I S A) またはサンドイッチ電気化学発光 (E C L) アッセイを含み、このアッセイでは、第 1 の抗ペリオスチン「捕捉」抗体またはその抗原結合フラグメントを、固体支持体に付着させ、試料由来の抗原または標準物質を、捕捉抗体に結合させ、次いで、第 2 の抗ペリオスチン「検出」抗体またはその抗原結合フラグメントを加え、酵素反応、電気化学発光反応、放射活性、または他の検出方法のいずれかにより検出する。サンドイッチャッセイとしては、例えば、放射性同位元素検出 (ラジオイムノアッセイ (R I A)) および酵素検出 (エンザイムイムノアッセイ (E I A)) または酵素結合免疫吸着測定法 (E L I S A) (例えば、Quantikine E L I S A アッセイ、R & D Systems, Minneapolis, MN) を含む、モノクローナル - ポリクローナルサンドイッチャイムノアッセイを挙げることができる。化学発光マイクロ粒子イムノアッセイ、特に ARCHITECT (登録商標) 自動アナライザー (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) を使用するものが、好ましいイムノアッセイの一例である。他の方法としては、例えば、質量分析法および本明細書に詳述される抗ペリオスチン抗体を使用する免疫組織化学 (例えば、組織生検由来の切片を用いる) が挙げられる。

【 0 1 2 0 】

30

固定された抗体またはその抗体フラグメントの使用を、イムノアッセイに組み込むことができる。抗体は、磁気またはクロマトグラフィーのマトリックス粒子などの種々の支持体、アッセイプレートの表面 (マイクロタイターウェルなど) 、固体基板材料の断片等の上に固定化することができる。アッセイストリップは、固体支持体上のアレイに 1 つの抗体または複数の抗体をコーティングすることにより調製することができる。次いで、このストリップを検査生体試料に浸漬し、洗浄および検出ステップにより迅速に処理して、着色スポットなどの測定可能なシグナルを生成させる。

【 0 1 2 1 】

特定の態様では、イムノアッセイは以下のことを含む：最初に、捕捉抗体またはそのフ

40

50

ラグメントを、固体支持体、例えば、多重ウェルプレートまたは当業者に公知の他のアッセイ装置に結合させる。捕捉抗体は、一定時間、例えば一晩付着させ、その後、結合していない抗体を除去する。次いで、プレートを洗浄して結合していない捕捉抗体をすべて除去することができる。次いで、プレートをプロッキング溶液で処理して、非特異的タンパク質が固体支持体のいずれの未結合領域にも結合することを可能にさせることができる。典型的なプロッキング溶液は、無関係なタンパク質、例えば、脱脂粉乳または血清アルブミンを含む。次いで、プレートを再度洗浄して、結合していないプロッキング溶液をすべて除去することができる。次に、ペリオスチンを含有すると推測される試料をプレートに加える。試料は、典型的には連続的に希釈し、二つ組または三つ組で注入する。標準量のペリオスチンまたはその適切なフラグメントを含む対照および種々の陰性対照も含まれる。抗原を、室温で一定時間、例えば1時間、捕捉抗体に結合させる。次いで、インキュベーション後、プレートを洗浄して結合していない抗原をすべて除去することができる。

【0122】

次に、検出抗体を加える。検出抗体は、典型的には、捕捉抗体とは異なるペリオスチンエピトープに結合する抗ペリオスチン抗体である。検出抗体は標識される場合も非標識の場合もある。検出抗体が非標識の場合、当業者に周知のように、標識された二次抗体を添加する追加のステップが必要となる。検出抗体が標識される場合、当技術分野で公知の任意の検出可能な標識を使用することができる。検出抗体は、酵素、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼもしくはアルカリホスファターゼで直接標識することも、または酵素の結合を可能にするタグで標識することもできる。例えば、検出抗体に、ビオチンをコンジュゲートさせることができ、次のステップで酵素にコンジュゲートしたストレプトアビシンをこのビオチントグに結合させることにより、酵素を結合させることができる。あるいは、検出抗体に、化学発光、蛍光、または電気化学発光のタグをコンジュゲートさせることができる。後者の一例は、ルテニウムキレート化合物である。次いで、インキュベーション後、プレートを洗浄して結合していない検出抗体をすべて除去することができる。化学発光アッセイは、Adamczyk et al., Anal. Chim. Acta 579 (1) : 61 - 67 (2006) に記載される方法に従って行なうことができる。いずれの適切なアッセイ形式を使用する場合でも、マイクロプレート化学発光計測器 (Mithras LB-940, Berthold Technologies U.S.A., LLC, Oak Ridge, TN) は、小容量の複数の試料の迅速なアッセイを可能にする。化学発光計測器は、96ウェルの黒色ポリスチレンマイクロプレート (Costar #3792) を使用し、複数の試薬インジェクタを装備することができる。各試料を別々のウェルに加えた後、使用されるアッセイタイプに応じて、他の試薬の同時 / 連続添加を行うことができる。望ましくは、アクリジニウムアリールエステルを使用する中性または塩基性溶液における擬似塩基の形成は、酸性化などにより回避する。次いで、化学発光反応をウェルごとに記録する。この点に関して、化学発光反応を記録する時間は、試薬と使用される特定のアクリジニウムの添加の間隔に一部依存することになる。化学発光アッセイのための混合物を形成させるために検査試料および特異的結合パートナーを加える順序は、重要ではない。

【0123】

過酸化水素は、混合物中で *in situ* にて生成させるか、または上記のアクリジニウム化合物の添加の前、それと同時に、もしくはその後に、混合物に提供もしくは供給することができる。過酸化水素は、当業者に明らかであるようないくつかの方法で *in situ* にて生成させることができる。あるいは、過酸化水素の供給源を単純に混合物に加えてもよい。例えば、過酸化水素の供給源は、過酸化水素を含有することが知られている1つまたは複数の緩衝液または他の溶液であり得る。この点に関しては、過酸化水素の溶液を単純に加えてよい。

【0124】

検出抗体の検出は、使用される検出抗体のタイプに応じて異なる方法により行われる。検出抗体がビオチンによりタグ付けされている場合、酵素にコンジュゲートしたストレプ

10

20

30

30

40

50

トアビジンを加え、結合しないストレプトアビジンを洗い流し、例えば分光光度計で読み取り可能な比色定量反応を呈する基質を加える。検出抗体がルテニウムキレート化合物にコンジュゲートしている場合には、プレートに電流を通して光放射を測定する。

【0125】

化学発光アッセイの場合、ペリオスチンの存在を示す検出可能なシグナル、すなわち、化学発光シグナルは、試料に少なくとも1つの塩基性溶液を同時にまたは続けて加えると発生する。塩基性溶液は少なくとも1つの塩基を含有し、pHが10以上、好ましくは12以上である。塩基性溶液の例としては、以下に限定されるものではないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アンモニウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、および炭酸水素カルシウムが挙げられる。試料に添加する塩基性溶液の量は、塩基性溶液の濃度に依存する。使用する塩基性溶液の濃度に基づいて、当業者は、試料に添加する塩基性溶液の量を容易に決定することができる。発生した化学発光シグナルは、当業者に公知のルーチン的な手法を使用して検出することができる。発生したシグナルの強度に基づいて、試料中のペリオスチン量を定量することができる。具体的には、試料中のペリオスチン量は発生したシグナルの強度に比例する。存在するペリオスチン量は、ペリオスチンの標準曲線に対して発生した光量を比較することによって、または標準試料に比較することによって定量することができる。標準曲線は、質量分析法、重量法、および当技術分野で公知の他の手法により既知濃度のペリオスチンの段階稀釀液または溶液を使用して作成することができる。ARCHITECT(登録商標)(またはその後継機種)アナライザーを使用する化学発光マイクロ粒子アッセイでは、コンジュゲート希釀液のpHは、約6.0+/-0.2にすべきであり、マイクロ粒子コーティング緩衝液は、室温(すなわち、約17~約27)に維持すべきであり、マイクロ粒子コーティング緩衝液のpHは、約6.5+/-0.2にすべきであり、マイクロ粒子希釀液のpHは、約7.8+/-0.2にすべきである。固体物は、好ましくは、約0.2%未満、例えば、約0.15%未満、約0.14%未満、約0.13%未満、約0.12%未満、または約0.11%未満、例えば約0.10%である。

【0126】

特定の態様では、本方法は、患者試料中のペリオスチンレベルを直接測定し、その絶対レベルを、例えば、精製した完全長N末端ペリオスチンを使用した標準曲線上にイムノアッセイ結果をプロットすることにより算出する。次いで、検出抗体由来の検出シグナルの量を、プレート上に含まれる種々の標準試料および対照に基づいて定量することができる。標準曲線上に結果をプロットすることにより、検査試料中のペリオスチンの絶対レベルを、例えば、ng/mLまたはpgペリオスチン/mgタンパク質単位で算出することができる。

【0127】

既知の対照試料に対する比較に基づいて、ペリオスチン閾値を決定することができ、その閾値を超える検査試料は、試料を採取された患者がIL-13アンタゴニストによる処置から利益を得られることを示すことができる。閾値は予め決定されていなければならず、試料のタイプ(例えば、血清または肺組織)、疾患のタイプ(例えば、喘息、IPF、COPD、またはUC)、および一部の例では使用したアッセイに関して適合していないければならない。一部の実施形態では、疾患のタイプはアトピー性皮膚炎である。例えば、それを超えると患者がIL-13アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、喘息患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、少なくとも約15ngペリオスチン/mL血清~約150ngペリオスチン/mL血清、例えば、約15ngペリオスチン/mL血清、約20ngペリオスチン/mL血清、約25ngペリオスチン/mL血清、約30ngペリオスチン/mL血清、約35ngペリオスチン/mL血清、約40ngペリオスチン/mL血清、約45ngペリオスチン/mL血清、約50ngペリオスチン/mL血清、約55ngペリオスチン/mL血清、約60ngペリオスチン/mL血清、約65ngペリオスチン/mL血清、約70ngペリオスチン/mL血清、約75ngペリオスチ

ン / mL 血清、約 80 ng ペリオスチン / mL 血清、約 85 ng ペリオスチン / mL 血清、約 90 ng ペリオスチン / mL 血清、約 95 ng ペリオスチン / mL 血清、約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 105 ng ペリオスチン / mL 血清、約 110 ng ペリオスチン / mL 血清、約 115 ng ペリオスチン / mL 血清、約 120 ng ペリオスチン / mL 血清、約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 130 ng ペリオスチン / mL 血清、約 135 ng ペリオスチン / mL 血清、約 140 ng ペリオスチン / mL 血清、約 145 ng ペリオスチン / mL 血清、または約 150 ng ペリオスチン / mL 血清であり得る。一部の態様では、それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、喘息患者由来の患者試料中の所定ペリオスチンレベルは、図 5 B、6、9、10 A、または 10 B に示す、血清ペリオスチンの平均または中央レベルであり得る。一部の態様では、それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、喘息患者由来の患者試料中の所定ペリオスチンレベルは、少なくとも約 15 ng ペリオスチン / mL 血清～約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、例えば、少なくとも約 15 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 20 ng ペリオスチン / mL 血清、または少なくとも約 25 ng ペリオスチン / mL 血清であり得る。それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、喘息患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、少なくとも約 5 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 10 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 15 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 16 . 44 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 20 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 30 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 35 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 40 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 45 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 55 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 60 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 65 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 70 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 80 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 85 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 90 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 95 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 105 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 110 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 115 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 120 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 130 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 145 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 140 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 135 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 130 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 125 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 120 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 115 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 110 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 105 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 100 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 95 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 90 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 85 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 80 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 75 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 70 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 65 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 60 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 55 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 50 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 45 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 40 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 35 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 30 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 25 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 20 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 16 . 44 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 15 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 10 ng ペリオスチン / mL 血清未満、または約 5 ng 10

20

30

40

50

リオスチン / mL 血清未満であり得る。それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、喘息患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、約 4 . 5 ~ 約 1 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 1 2 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 1 0 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 7 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 2 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 1 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 1 2 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 7 3 . 3 n g ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 7 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 2 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 2 5 ~ 約 1 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 2 5 ~ 約 1 2 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 2 5 ~ 約 1 0 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 2 5 ~ 約 7 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 2 5 ~ 約 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 5 0 ~ 約 1 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 5 0 ~ 約 1 2 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 5 0 ~ 約 1 0 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 5 0 ~ 約 7 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 1 0 0 ~ 約 1 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 1 0 0 ~ 約 1 2 5 n g ペリオスチン / mL 血清、または約 1 2 5 ~ 約 1 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清であり得る。別の例では、それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、IPF 患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、少なくとも約 1 5 n g ペリオスチン / mL 血清 ~ 約 1 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清、例えば、約 1 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 2 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 2 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 3 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 3 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 4 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 4 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 5 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 6 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 6 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 7 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 7 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 8 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 8 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 9 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 9 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 1 0 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 1 0 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 1 1 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 1 1 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 1 2 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 1 2 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 1 3 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 1 3 5 n g ペリオスチン / mL 血清、約 1 4 0 n g ペリオスチン / mL 血清、約 1 4 5 n g ペリオスチン / mL 血清、または約 1 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清であり得る。一部の態様では、それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、IPF 患者由来の患者試料中の所定ペリオスチンレベルは、図 7 または 9 に示す、血清ペリオスチンの平均レベルであり得る。一部の態様では、それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、IPF 患者由来の患者試料中の所定ペリオスチンレベルは、少なくとも約 4 0 n g ペリオスチン / mL 血清 ~ 約 6 0 n g ペリオスチン / mL 血清、例えば、少なくとも約 4 0 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清、または少なくとも約 6 0 n g ペリオスチン / mL 血清であり得る。それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、IPF 患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、少なくとも約 5 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 1 0 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 1 5 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 1 6 . 4 4 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 2 0 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 2 5 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 3 0 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 3 5 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 4 0 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 4 5 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 5 0 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 5 5 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 6 0 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 6 5 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 7 0 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 7 5 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 8 0 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 8 5 n g ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 9 0 n g ペリオ 10
20
30
40
50

スチン / mL 血清、少なくとも約 95 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 105 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 110 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 115 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 120 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 130 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 135 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 140 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 145 ng ペリオスチン / mL 血清、または少なくとも約 150 ng ペリオスチン / mL 血清であり得る。それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、IPF 患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、約 150 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 145 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 140 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 135 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 130 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 125 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 120 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 115 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 110 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 105 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 100 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 95 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 90 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 85 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 80 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 75 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 70 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 65 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 60 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 55 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 50 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 45 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 40 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 35 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 30 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 25 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 20 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 16.44 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 15 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 10 ng ペリオスチン / mL 血清未満、または約 5 ng ペリオスチン / mL 血清未満であり得る。それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、IPF 患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、約 4.5 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4.5 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4.5 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4.5 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4.5 ~ 約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4.5 ~ 約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 100 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、または約 125 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清であり得る。別の例では、それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、アトピー性皮膚炎患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、少なくとも約 5 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 10 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 15 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 16.44 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 20 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 30 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 35 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 40 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 45 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 55 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 60 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 65 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 70 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 75 ng ペリオスチ 50

ン / mL 血清、少なくとも約 80 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 85 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 90 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 95 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 105 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 110 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 115 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 120 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 130 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 135 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 140 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 145 ng ペリオスチン / mL 血清、または少なくとも約 150 ng ペリオスチン / mL 血清であり得る。それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、アトピー性皮膚炎患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、約 150 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 145 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 140 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 135 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 130 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 125 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 120 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 115 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 110 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 105 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 100 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 95 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 90 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 85 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 80 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 75 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 50 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 45 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 40 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 35 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 30 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 25 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 20 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 16.44 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 15 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 10 ng ペリオスチン / mL 血清未満、または約 5 ng ペリオスチン / mL 血清未満であり得る。それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、IPF 患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、約 4.5 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4.5 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4.5 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4.5 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4.5 ~ 約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4.5 ~ 約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5.2 ~ 約 73.3 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、約 2.5 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 2.5 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 2.5 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 2.5 ~ 約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5.0 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5.0 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5.0 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 100 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 100 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、または約 125 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清であり得る。
【0128】

一部の態様では、それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、患者試料中の所定ペリオスチンレベルは、少なくとも約 16.44 ng ペリオスチン / mL 血清である。一部の態様では、それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、喘息患者由来の患者試料中の所定ペリオスチンレベルは、少なくとも約 16.44 ng ペリオスチン / mL 血清である。

【0129】
別の例では、それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得
50

る、I P F 患者由来の肺組織抽出物中のペリオスチンの閾値は、少なくとも約 2 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質～約 2 5 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、例えば、約 2 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 3 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 4 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 5 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 6 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 7 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 8 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 9 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 10 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 11 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 12 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 13 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 14 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 15 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 16 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 17 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 18 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 19 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 20 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 21 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 22 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、約 23 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、または約 24 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質であり得る。一部の態様では、それを超えると患者が I L - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、
10 I P F 患者由来の肺組織抽出物中の所定ペリオスチンレベルは、図 8 に示すペリオスチンの平均レベルであり得る。一部の態様では、それを超えると患者が I L - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、I P F 患者由来の肺組織抽出物中の所定ペリオスチンレベルは、少なくとも約少なくとも約 15 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質～約 25 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、例えば、少なくとも約 15 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 20 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、または少なくとも約 25 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質であり得る。それを超えると患者が I L - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、
20 I P F 患者由来の肺組織抽出物中のペリオスチンの閾値は、少なくとも約 5 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 10 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 15 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 16 . 4 4 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 20 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 25 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 30 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 35 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 40 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 45 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 50 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 55 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 60 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 65 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 70 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 75 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 80 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 85 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 90 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 95 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 100 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 105 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 110 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 115 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 120 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 125 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 130 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 135 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 140 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、少なくとも約 145 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質、または少なくとも約 150 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質であり得る。それを超えると患者が I L - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、I P F 患者由来の肺組織抽出物中のペリオスチンの閾値は、約 150 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質未満、約 145 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質未満、約 140 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質未満、約 135 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質未満、約 125 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質未満、約 120 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質未満、約 115 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質未満、約 110 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質未満、約 105 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質未満、約 100 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質未満、約 100 p g ペリオスチン / m g 総タンパク質
30
40
50

未満、約 95 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 90 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 85 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 80 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 75 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 65 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 70 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 60 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 55 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 50 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 45 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 40 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 35 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 30 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 25 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 20 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 16.44 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 15 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 10 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、または約 5 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満であり得る。それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、IPF 患者由来の肺組織抽出物中のペリオスチンの閾値は、約 4.5 ~ 約 150 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 4.5 ~ 約 125 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 4.5 ~ 約 100 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 4.5 ~ 約 75 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 4.5 ~ 約 50 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 4.5 ~ 約 25 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 125 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 100 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 75 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 50 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 2.5 ~ 約 150 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 2.5 ~ 約 125 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 2.5 ~ 約 100 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 2.5 ~ 約 75 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 2.5 ~ 約 50 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 2.5 ~ 約 25 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 100 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 75 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 50 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 2.5 ~ 約 125 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 2.5 ~ 約 100 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 2.5 ~ 約 75 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 2.5 ~ 約 50 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 2.5 ~ 約 25 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 100 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 75 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 50 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、または約 125 ~ 約 150 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質であり得る。

【0130】

別の例では、それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、UC 患者由来の患者試料中のペリオスチンの閾値は、少なくとも約 15 ng ペリオスチン / mL 血清 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、例えば、約 15 ng ペリオスチン / mL 血清、約 20 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、約 30 ng ペリオスチン / mL 血清、約 35 ng ペリオスチン / mL 血清、約 40 ng ペリオスチン / mL 血清、約 45 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 55 ng ペリオスチン / mL 血清、約 60 ng ペリオスチン / mL 血清、約 65 ng ペリオスチン / mL 血清、約 70 ng ペリオスチン / mL 血清、約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 80 ng ペリオスチン / mL 血清、約 85 ng ペリオスチン / mL 血清、約 90 ng ペリオスチン / mL 血清、約 95 ng ペリオスチン / mL 血清、約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 105 ng ペリオスチン / mL 血清、約 110 ng ペリオスチン / mL 血清、約 115 ng ペリオスチン / mL 血清、約 120 ng ペリオスチン / mL 血清、約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 130 ng ペリオスチン / mL 血清、約 135 ng ペリオスチン / mL 血清、約 140 ng ペリオスチン / mL 血清、約 145 ng ペリオスチン / mL 血清、または約 150 ng ペリオスチン / mL 血清であり得る。一部の態様では、それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、UC 患者由来の患者試料中の所定ペリオスチンレベルは、図 9 に示す血清ペリオスチンの平均レベルであり得る。一部の態様では、それを超えると患者が IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得られ得る、UC 患者由来の患者試料中の所定ペリオ

スチンレベルは、少なくとも約20ngペリオスチン/mL血清～約40ngペリオスチン/mL血清、例えば、少なくとも約20ngペリオスチン/mL血清、または少なくとも約40ngペリオスチン/mL血清であり得る。それを超えると患者がIL-13アントゴニスト処置から利益を得られ得る、UC患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、少なくとも約5ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約10ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約15ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約16.44ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約20ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約25ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約30ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約35ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約40ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約45ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約50ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約55ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約60ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約65ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約70ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約75ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約80ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約85ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約90ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約95ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約100ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約105ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約110ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約115ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約120ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約125ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約130ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約135ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約140ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約145ngペリオスチン/mL血清、または少なくとも約150ngペリオスチン/mL血清であり得る。それを超えると患者がIL-13アントゴニスト処置から利益を得られ得る、UC患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、約150ngペリオスチン/mL血清未満、約145ngペリオスチン/mL血清未満、約140ngペリオスチン/mL血清未満、約135ngペリオスチン/mL血清未満、約130ngペリオスチン/mL血清未満、約125ngペリオスチン/mL血清未満、約120ngペリオスチン/mL血清未満、約115ngペリオスチン/mL血清未満、約110ngペリオスチン/mL血清未満、約105ngペリオスチン/mL血清未満、約100ngペリオスチン/mL血清未満、約95ngペリオスチン/mL血清未満、約90ngペリオスチン/mL血清未満、約85ngペリオスチン/mL血清未満、約80ngペリオスチン/mL血清未満、約75ngペリオスチン/mL血清未満、約70ngペリオスチン/mL血清未満、約65ngペリオスチン/mL血清未満、約60ngペリオスチン/mL血清未満、約55ngペリオスチン/mL血清未満、約50ngペリオスチン/mL血清未満、約45ngペリオスチン/mL血清未満、約40ngペリオスチン/mL血清未満、約35ngペリオスチン/mL血清未満、約30ngペリオスチン/mL血清未満、約25ngペリオスチン/mL血清未満、約20ngペリオスチン/mL血清未満、約16.44ngペリオスチン/mL血清未満、約15ngペリオスチン/mL血清未満、または約5ngペリオスチン/mL血清未満であり得る。それを超えると患者がIL-13アントゴニスト処置から利益を得られ得る、UC患者由来の患者試料中の血清ペリオスチンの閾値は、約4.5～約150ngペリオスチン/mL血清、約4.5～約125ngペリオスチン/mL血清、約4.5～約100ngペリオスチン/mL血清、約4.5～約75ngペリオスチン/mL血清、約4.5～約50ngペリオスチン/mL血清、約4.5～約25ngペリオスチン/mL血清、約5～約150ngペリオスチン/mL血清、約5～約125ngペリオスチン/mL血清、約5～約100ngペリオスチン/mL血清、約5.2～約73.3ngペリオスチン/mL血清、約5～約75ngペリオスチン/mL血清、約5～約50ngペリオスチン/mL血清、約5～約25ngペリオスチン/mL血清、約2.5～約150ngペリオスチン/mL血清、約2.5～約125ngペリオスチン/mL血清、約2.5～約100ngペリオスチン/mL血清、約2.5～約75ngペリオスチン/mL血清、約2.5～約50ngペリオスチン/mL血清、約2.5～約25ngペリオスチン/mL血清、約2.5～約15ngペリオスチン/mL血清、または約5ngペリオスチン/mL血清であり得る。

リオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 100 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 100 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、または約 125 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清であり得る。

【0131】

閾値は、アッセイの実体、例えば、使用する捕捉抗体および検出抗体、供給源、純度、およびペリオスチン標準試料の組成等に応じて異なり得る。

【0132】

一態様では、患者が IL - 13 アンタゴニストによる処置から利益を得られ得るか否かを判定するための任意の閾値を使用する代わりに、患者のペリオスチンレベルを、1つまたは複数の対照ペリオスチンレベルと比較してもよい。この態様によれば、検査（例えば、患者）試料は、1つまたは複数の対照試料、例えば、正常な健常個体から採取された試料、同じ患者から早期に採取された試料、患者疾患、例えば喘息、COPD、IPF、またはUCの非IL - 13 媒介サブセットを有する患者から採取された試料、もしくは所定の標準量の単離ペリオスチン、またはそれらの組合せと比較される。一部の実施形態では、患者疾患はアトピー性皮膚炎である。結果を対照試料との比として表現して、対照ペリオスチンレベルと比較した、患者のペリオスチンレベルの増加パーセントまたは減少パーセントを決定することができる。この態様によれば、対照試料は患者試料との対応対、例えば、患者試料が全血である場合には1つまたは複数の全血、患者試料が血清である場合には血清、患者試料が血漿である場合には血漿、患者試料が唾液である場合には唾液、患者試料が喀痰である場合には喀痰、患者試料が気管支肺胞洗浄液である場合には気管支肺胞洗浄液、または患者試料が肺組織である場合には肺組織であり得る。

10

20

30

【0133】

一部の態様では、IL - 13 アンタゴニスト処置から利益を得る可能性のある患者は、患者集団（例えば、喘息、IPF、COPD、UCの患者）におけるペリオスチンの平均レベルおよび／または中央レベルを超えるペリオスチンレベルを有する患者を特定することにより選択することができ、ここで、すべての患者に対する平均値および／または中央値を使用して、高ペリオスチンのサブグループ（平均値および／または中央値以上）と低ペリオスチンのサブグループ（平均値および／または中央値未満）との間のカットオフポイントが定義される。一部の実施形態では、患者集団は、アトピー性皮膚炎患者を含む。あらゆる目的のために、参照によりその内容全体が本明細書に組み込まれるCorren et al. N Engl J Med. 365 (12) : 1088 - 98 (2011) を参照されたい。この態様によれば、高ペリオスチンのサブグループ内の患者は、IL - 13 アンタゴニストによる処置から利益を得る可能性がある。

30

【0134】

本明細書に提供されるイムノアッセイおよび方法の特定の態様では、捕捉抗体は 3C11 . G5 または 7B5 . C4 である。本明細書に提供されるイムノアッセイおよび方法の特定の態様では、検出抗体は 4B4 . B11 または 7B5 . C4 である。本明細書に提供されるイムノアッセイおよび方法の特定の態様では、捕捉抗体は 7B5 . C4 であり、検出抗体は 4B4 . B11 である。

40

【0135】

患者または健全な対照のいずれかから採取される多様な被験体試料を、本明細書に示される方法に使用することができる。試料の例示的な非限定例としては、全血、血清、血漿、唾液、喀痰、鼻茸、鼻粘液、気管支肺胞洗浄液、または肺組織、例えば肺上皮細胞、の1つまたは複数を挙げることができる。試料の選択は、例えば、疾患のタイプ、疾患の重症度、適切な対照の入手可能性、または患者のコンプライアンスに依存する可能性がある。具体的な態様では、試料は血清試料または肺組織である。

【0136】

処置方法

50

本開示は、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者、あるいは肺疾患もしくは炎症性腸疾患またはIL-13媒介であり得る未知の病因の障害を有する患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合に、患者にIL-13アンタゴニストを投与することを含む、方法を提供する。一態様では、患者のペリオスチンレベルは、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメント、例えば、本明細書に記載されるマウスモノクローナル抗体4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5、またはそれらの抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体、または本明細書に同様に記載される関連抗体もしくはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される。一態様では、患者のペリオスチンレベルは、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメント、例えば、本明細書に記載されるマウスモノクローナル抗体4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5、またはそれらの抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体、または本明細書に同様に記載される関連抗体もしくはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される。
10

【0137】

本開示は、IL-13アンタゴニスト、例えば、抗IL-13抗体またはその抗原結合フラグメント、例えば、トラロキヌマブ(配列番号8~9)またはそのフラグメント、変異体、もしくは誘導体、トラロキヌマブと同じIL-13エピトープに結合する抗体またはそのフラグメント、またはIL-13へのトラロキヌマブの結合を競合的に阻害する抗体またはそのフラグメントによる処置から患者が利益を得るか否かに関する、医療提供者、医療利益提供者、臨床検査室による判断を容易にするための方法、アッセイ、およびキットを提供する。本明細書に提供される方法、アッセイ、およびキットはまた、本明細書に開示または当業者に公知の任意の他のIL-13アンタゴニストIL-13による処置から患者が利益を得るか否かに関する、医療提供者、医療利益提供者、臨床検査室による判断を容易にする。
20

【0138】

一態様では、本開示は、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合に、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法を提供する。別の態様では、本開示は、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイまたは当業者に公知の変法は、患者の処置を判断するために利用することができる。特定の態様では、1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体は、本明細書に記載されるマウスモノクローナル抗体4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5、またはその抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体、あるいは本明細書に同様に記載される関連抗体またはその抗原結合フラグメントの1つまたは複数である。
30
40

【0139】

特定の態様では、イムノアッセイは、患者を処置する医療従事者により、例えば、「ボ
50

「イントオブケア」診断キットとして製品化されている、本明細書に記載のイムノアッセイを使用して、患者から得られた試料について行われる。一部の態様では、試料は患者から得られ、例えば本明細書に記載されるイムノアッセイを使用し、医療従事者の指示に従つて試料中のペリオスチンレベルを測定するように、例えば臨床検査室に提出される。特定の態様では、アッセイを実施する臨床検査室は、患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えているかまたは1つもしくは複数の対照試料に対して上昇しているか否かに基づいて、患者がIL-13アンタゴニストによる処置から利益を得られ得るか否かに関して、医療提供に助言する。

【0140】

特定の態様では、本開示は、一定期間にわたりIL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、患者から採取された第1の試料中の第1のペリオスチンレベルを測定するステップ、またはこの試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法を提供する。他の態様では、本開示は、一定期間にわたりIL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、患者から採取された第1の試料中の第1のペリオスチンレベルを測定するステップ、またはこの試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法を提供する。検査は、上記の医療提供者または臨床検査室により実施することができる。特定の態様では、1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体は、本明細書に記載されるマウスモノクローナル抗体4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5、またはその抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体、あるいは本明細書に同様に記載される関連抗体またはその抗原結合フラグメントの1つまたは複数である。

【0141】

特定の態様では、イムノアッセイは、患者を処置する医療従事者により、例えば、「ポイントオブケア」診断キットとして製品化されている、本明細書に記載のイムノアッセイを使用して、患者から得られた試料について行われる。一部の態様では、試料は患者から得られ、例えば本明細書に記載されるイムノアッセイを使用し、医療従事者の指示に従つて試料中のペリオスチンレベルを測定するように、例えば臨床検査室に提出される。特定の態様では、アッセイを実施する臨床検査室は、患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えているかまたは1つもしくは複数の対照試料に対して上昇しているか否かに基づいて、患者がIL-13アンタゴニストによる処置から利益を得られ得るか否かに関して、医療提供者に助言する。

【0142】

この態様に従えば、本方法はさらに、患者から採取された第2の試料中の第2のペリオスチンレベルを測定するステップ、またはこの試料中の第2のペリオスチンレベルの測定のために患者から採取された第2の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで再度測定される、ステップと、患者の第1と第2のペリオスチンレベルを比較するステップと、用量を変更するステップ、例えば、患者に投与されるIL-1

10

20

30

40

50

3 アンタゴニストの量もしくは回数を増加または維持するか、または第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも高い場合、IL-13アンタゴニスト治療を中止さえするか、または第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を維持または低減するステップとを含むことができる。他の態様では、本方法はさらに、患者から採取された第2の試料中の第2のペリオスチンレベルを測定するステップ、またはこの試料中の第2のペリオスチンレベルの測定のために患者から採取された第2の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで再度測定される、ステップと、患者の第1と第2のペリオスチンレベルを比較するステップと、用量を変更するステップ、例えば、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量もしくは回数を増加または維持するか、または第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも高い場合、IL-13アンタゴニスト治療を中止さえするか、または第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を維持または低減するステップとを含むことができる。
10

【0143】

本明細書に提供される処置方法すべてのうちの特定の態様では、患者において所望の治療レベルが達成されるように、IL-13アンタゴニストの「負荷」用量が投与される。負荷用量が患者のペリオスチンレベルに顕著に影響を及ぼさないか、または患者のペリオスチンレベルが上昇する場合、処置を中止するように、例えば非IL-13アゴニスト治療を使用するように、決定を下すことができる。負荷用量が患者のペリオスチンレベルの安定化または低下をもたらした場合、用量の大きさまたは回数を「維持」用量に低減するように決定を下すことができる。本明細書に提供される方法が、医療提供者が処置を施すためのガイドラインになることに留意することは重要であり、最終的な処置決定は医療提供者の健全な判断に基づくものとなろう。
20

【0144】

特定の態様では、本明細書に示されるイムノアッセイの結果は、患者の保険がIL-13アンタゴニストによる処置を包含するか否かについて判断するために医療利益提供者に提出され得る。
30

【0145】

特定の態様では、本開示は、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者から得られた第1の試料、例えば医療提供者により提供される試料のペリオスチンレベルを、例えば臨床検査室で測定するステップであって、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えているかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇しているか否かを判定するステップと、患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するように医療提供者に助言するステップとを含む、方法を提供する。他の態様では、本開示は、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者から得られた第1の試料、例えば医療提供者により提供される試料のペリオスチンレベルを、例えば臨床検査室で測定するステップであって、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノア
40
50

ッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えているかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇しているか否かを判定するステップと、患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するように医療提供者に助言するステップとを含む、方法を提供する。特定の態様では、1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体は、本明細書に記載されるマウスモノクローナル抗体4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5、またはその抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体、あるいは本明細書に同様に記載される関連抗体またはその抗原結合フラグメント、の1つまたは複数である。

10

【0146】

特定の態様では、本方法はさらに、患者から得られた第2の試料、例えば医療提供者により提供される試料のペリオスチンレベルを測定するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで再度測定される、ステップと、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中で測定されたペリオスチンレベルよりも高いか、ほぼ同程度か、または低いか否かを判定するステップと、例えば、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量および回数を増加または維持するように指示された場合、IL-13アンタゴニスト治療を調整するように、または第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも高い場合、IL-13アンタゴニスト治療を中止するように、または第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を維持または低減するように、医療提供者に助言するステップとを含むことができる。他の態様では、本方法はさらに、患者から得られた第2の試料、例えば医療提供者により提供される試料のペリオスチンレベルを測定するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで再度測定される、ステップと、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中で測定されたペリオスチンレベルよりも高いか、ほぼ同程度か、または低いか否かを判定するステップと、例えば、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量および回数を増加または維持するように指示された場合、IL-13アンタゴニスト治療を調整するように、または第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも高い場合、IL-13アンタゴニスト治療を中止するように、または第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を維持または低減するように、医療提供者に助言するステップとを含むことができる。

20

【0147】

一部の態様では、試料は患者から得られ、例えば本明細書に記載されるイムノアッセイを使用し、試料中のペリオスチンレベルを測定するために、例えば臨床検査室に提出される。特定の態様では、アッセイを実施する臨床検査室は、患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えているかまたは1つもしくは複数の対照試料に対して上昇しているか否かに基づいて、患者がIL-13アンタゴニストによる処置から利益を得られ得るか否かに関して、医療提供者に助言する。

30

【0148】

同様に、本開示は、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者におけるIL-13アンタゴニストの治療レジメンの治療効力をモニターする方法であって、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、それを測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のペリオスチ

40

50

ンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するか、または投与するように医療従事者に助言するステップと、患者から得られた第2の試料中のペリオスチンレベルを測定するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで再度測定される、ステップと、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中で測定されたペリオスチンレベルよりも高いか、ほぼ同程度か、または低いか否かを判定するかまたはそれを示す結果を得るステップとを含み、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、IL-13アンタゴニストの治療レジメンが有効とする、方法を提供する。他の態様では、本開示は、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者におけるIL-13アンタゴニストの治療レジメンの治療効力をモニターする方法であって、IL-13媒介の疾患または障害を有する患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、それを測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するか、または投与するように医療従事者に助言するステップと、患者から得られた第2の試料中のペリオスチンレベルを測定するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで再度測定される、ステップと、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中で測定されたペリオスチンレベルよりも高いか、ほぼ同程度か、または低いか否かを判定するかまたはそれを示す結果を得るステップとを含み、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、IL-13アンタゴニストの治療レジメンが有効とする、方法を提供する。

【0149】

特定の態様では、イムノアッセイは、患者を処置する医療従事者により、例えば、「ポイントオブケア」診断キットとして製品化されている、本明細書に記載のイムノアッセイを使用して、患者から得られた試料について行われる。一部の態様では、試料は患者から得られ、例えば本明細書に記載されるイムノアッセイを使用し、試料中のペリオスチンレベルを測定するために、例えば臨床検査室に提出される。特定の態様では、アッセイを実施する臨床検査室は、患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えているかまたは1つもしくは複数の対照試料に対して上昇しているか否かに基づいて、患者がIL-13アンタゴニストによる処置から利益を得られるか否か、またはIL-13アンタゴニスト治療が効果的であると考えられるか否かに関して、医療提供者に助言する。

【0150】

上記に記載される特定の態様では、IL-13媒介の疾患または障害を有するかまたは有する疑いのある患者は、鑑別診断のサブセットではIL-13媒介性とすることができます、肺の疾患または障害あるいは炎症性腸疾患または障害と診断されている。一部の実施形態では、患者は慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断されている。鑑別診断は、例えば、患者のIgEレベルの測定、患者の好酸球数の測定、症状分析、患者の吐き出された一酸化窒素の割合(FENO)の決定、患者の好酸球/リンパ球および好酸球/好中球(ELLEN)指数の決定、または2つ以上のそのような測定の組合せによって容易になり得る

。例えば、参照によりその内容全体が本明細書に組み込まれる2012年12月27日に公開された米国特許出願公開第2012-0328606号明細書を参照されたい。特定の態様では、IL-13媒介の病態を有するかまたは有する疑いのある疾患または障害は、喘息、特発性肺線維症(IPF)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、潰瘍性大腸炎(UC)、アレルギー性鼻炎、または慢性副鼻腔炎である。一部の実施形態では、IL-13媒介の病態を有するかまたは有する疑いのある疾患または障害は、アトピー性皮膚炎である。

【0151】

特定の態様では、患者は、肺の疾患または障害と診断されており、診断の過程で、IL-13アンタゴニストにより患者を処置するべきか否かの判断がなされ得る。したがって、特定の態様では、本開示は、肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法を提供する。他の態様では、本開示は、肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法を提供する。特定の態様では、1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体は、本明細書に記載されるマウスモノクローナル抗体4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5、またはその抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体、あるいは本明細書に同様に記載される関連抗体またはその抗原結合フラグメント、の1つまたは複数である。

【0152】

特定の態様では、本開示は、慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合に、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法を提供する。他の態様では、本開示は、慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合に、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法を提供する。特定の態様では、1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体は、本明細書に記載されるマウスモノクローナル抗体4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5、またはその抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体、あるいは本明細書に同様に記載される関連抗体またはその抗原結合フラグメント、の1つまたは複数である。

【0153】

特定の態様では、イムノアッセイは、患者を処置する医療従事者により、例えば、「ポイントオブケア」診断キットとして製品化されている、本明細書に記載のイムノアッセイ

10

20

30

40

50

を使用して、患者から得られた試料について行われる。一部の態様では、試料は患者から得られ、例えば本明細書に記載されるイムノアッセイを使用し、試料中のペリオスチンレベルを測定するために、例えば臨床検査室に提出される。特定の態様では、アッセイを実施する臨床検査室は、患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えているかまたは1つもしくは複数の対照試料に対して上昇しているか否かに基づいて、患者がIL-13アンタゴニストによる処置から利益を得られるか否かに関して、医療提供者に助言する。

【0154】

特定の態様では、本開示は、肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法を提供する。他の態様では、本開示は、肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法を提供する。ペリオスチンレベルは、医療従事者によって、または医療従事者から患者試料を入手し、医療従事者により試料中のペリオスチンを測定するように指示される臨床検査室によって測定され得る。

【0155】

特定の態様では、本開示は、慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法を提供する。他の態様では、本開示は、慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法を提供する。ペリオスチンレベルは、医療従事者によって、または医療従事者から患者試料を入手し、医療従事者により試料中のペリオスチンを測定するように指示される臨床検査室によって測定され得る。

【0156】

特定の態様では、上記に提供される処置方法はさらに、試料中の第2のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第2の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメ

10

20

30

40

50

ントを使用するイムノアッセイで再度測定される、ステップと、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも高い場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量もしくは回数を増加または維持するか、またはIL-13アンタゴニスト治療を中止さえするステップ、あるいは第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかほぼ同じである場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を維持または低減するステップとを含むことができる。他の態様では、上記に提供される処置方法はさらに、試料中の第2のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第2の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで再度測定される、ステップと、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも高い場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量もしくは回数を増加または維持するか、またはIL-13アンタゴニスト治療を中止さえするステップ、あるいは第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかほぼ同じである場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を維持または低減するステップとを含むことができる。本明細書に提供される方法が、医療提供者が処置を施すためのガイドラインになることに留意することは重要であり、最終的な処置決定は医療提供者の健全な判断に基づくものとなろう。

【0157】

特定の態様では、本開示は、IL-13アンタゴニストの治療レジメンを用いて、肺の疾患または障害と診断された患者を処置すべきか否かを判定する方法であって、肺の疾患または障害と診断された患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、またはそれを測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、IL-13アンタゴニストの治療レジメンにより患者を処置するか、または患者を処置するように医療提供者に指示するステップとを含む、方法を提供する。他の態様では、本開示は、IL-13アンタゴニストの治療レジメンを用いて、肺の疾患または障害と診断された患者を処置すべきか否かを判定する方法であって、肺の疾患または障害と診断された患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、またはそれを測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、IL-13アンタゴニストの治療レジメンにより患者を処置するか、または患者を処置するように医療提供者に指示するステップとを含む、方法を提供する。

【0158】

特定の態様では、本開示は、IL-13アンタゴニストの治療レジメンを用いて、慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者を処置すべきか否かを判定する方法であって、慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、またはそれを測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中

のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、IL-13アンタゴニストの治療レジメンにより患者を処置するか、または患者を処置するように医療提供者に指示するステップとを含む、方法を提供する。他の態様では、本開示は、IL-13アンタゴニストの治療レジメンを用いて、慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者を処置すべきか否かを判定する方法であって、慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、またはそれを測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、IL-13アンタゴニストの治療レジメンにより患者を処置するか、または患者を処置するように医療提供者に指示するステップとを含む、方法を提供する。

【0159】

特定の態様では、イムノアッセイの結果は、患者の保険がIL-13アンタゴニストによる処置を包含するか否かを判定するために、医療利益提供者に提出され得る。

【0160】

特定の態様では、処置される肺の疾患または障害は、喘息、IPF、COPD、アレルギー性鼻炎、または慢性副鼻腔炎であり、あるいは炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎(UC)である。特定の態様では、処置される慢性炎症性皮膚疾患または障害は、アトピー性皮膚炎である。

【0161】

特定の態様では、IL-13アンタゴニストは、本明細書に記載される抗IL-13抗体またはその抗原結合フラグメント、例えばトラロキヌマブ(配列番号8~9)、IL-13突然変異タンパク質、例えばIL-13E13K(Kioi M, et al., Cell Immunol. 2004 229: 41-51)、IL-4突然変異タンパク質、例えばピトラキンラ(Pitrakinra)(AER-001、BAY-16-9996)(Antoniu SA., Curr Opin Investig Drugs. 2010 11: 1286-94)、抗IL-13R1抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または抗IL-4R抗体またはその抗原結合フラグメント、の1つまたは複数を含む。

【0162】

特定の態様では、患者は、IL-13アンタゴニストの投与前、投与期間、投与後のいずれかに、1つまたは複数の追加の薬物で処置されている。例えば、喘息、IPF、COPD、およびUCの処置に有用な種々の他の薬物が本明細書に別記されている。一部の実施形態では、アトピー性皮膚炎の処置に有用な種々の他の薬物が本明細書に別記されている。特定の態様では、患者は、ステロイド、気管支拡張薬、またはそれらの組合せなど、1つまたは複数の追加の薬物で処置されたか、処置されているか、または処置されることになる。特定の態様では、ステロイドはフルチカゾンまたはブデソニドであり、気管支拡張薬はサルブタモールである。特定の態様では、1つまたは複数の追加の薬物は、吸入により、経口投与により、注射により、またはそれらの組合せにより投与される。

【0163】

特定の態様では、IL-13アンタゴニストは、抗IL-13抗体、またはその抗原結合フラグメントである。特定の態様では、抗IL-13抗体またはそのフラグメントは、トラロキヌマブと同じIL-13エピトープに結合するか、トラロキヌマブのIL-13への結合を競合的に阻害するか、またはその両方を行う。特定の態様では、抗体は、トラロキヌマブまたはその抗原結合フラグメントである(配列番号8~9)。

【0164】

特定の態様では、被験体由来の試料中に測定されるペリオスチンの量は、少なくとも約5ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約10ngペリオスチン/mL血清、少なく

10

20

30

40

50

とも約 15 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 16 . 44 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 20 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 30 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 35 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 40 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 45 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 55 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 60 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 65 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 70 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 80 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 85 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 90 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 95 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 105 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 110 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 115 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 120 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 130 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 135 ng ペリオスチン / mL 血清、または少なくとも約 140 ng ペリオスチン / mL 血清、少なくとも約 145 ng ペリオスチン / mL 血清、または少なくとも約 150 ng ペリオスチン / mL 血清であり得る。被験体由来の試料中で測定されるペリオスチンの量は、約 150 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 145 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 140 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 135 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 130 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 125 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 120 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 115 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 110 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 105 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 100 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 95 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 90 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 85 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 80 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 75 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 70 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 65 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 60 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 55 ng ペリオスチン / mL 血清未満、または約 50 ng ペリオスチン / mL 血清未満約 45 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 40 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 35 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 30 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 25 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 20 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 16 . 44 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 15 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 10 ng ペリオスチン / mL 血清未満、または約 5 ng ペリオスチン / mL 血清未満であり得る。被験体由来の試料中で測定されるペリオスチンの量は、約 4 . 5 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 100 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 100 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、または約 125 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清であり得る。

【 0165 】

特定の態様では、被験体由来の試料中で測定されるペリオスチンの量は、少なくとも約 5 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 10 pg ペリオスチン / mg 総タ

25～約50 pgペリオスチン / mg総タンパク質、約50～約150 pgペリオスチン / mg総タンパク質、約50～約125 pgペリオスチン / mg総タンパク質、約50～約100 pgペリオスチン / mg総タンパク質、約50～約75 pgペリオスチン / mg総タンパク質、約100～約125 pgペリオスチン / mg総タンパク質、または約125～約150 pgペリオスチン / mg総タンパク質であり得る。

【0166】

ペリオスチン検出アッセイおよびキット

本開示はまた、本明細書に開示されるイムノアッセイの実施で使用されるキットを提供する。そのようなキットは、例えば1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体を含む、本方法で利用される種々の試薬（例えば、濃縮形態で）の1つまたは複数をそれぞれが含有する容器を含むことができる。1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体、例えば捕捉抗体は、固体支持体にすでに結合された状態で提供することができ、1つまたは複数の抗体、例えば検出抗体は、検出可能な標識、例えばビオチン、ルテニウムキレート化合物にすでにコンジュゲートされた状態で提供することができる。キットはまた、抗体に検出可能な標識を結合させるための試薬（および標識自体）、緩衝液、ならびに／または本明細書に提供されるアッセイの実施を支援するための試薬および機器を提供することができる。特定の態様では、検出抗体に結合する標識二次抗体が提供される。本開示により提供されるキットはさらに、適切な容器、プレート、および本明細書に提供されるアッセイの実施に必要な他の任意の試薬または材料を含むことができる。

【0167】

試料中のペリオスチンレベルを測定するためのキットは、本明細書に提供される抗ペリオスチン抗体またはそのフラグメントの1つまたは複数、例えば、本明細書に記載されるマウスモノクローナル抗体4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5、またはその抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体、あるいは本明細書に同様に記載される関連抗体またはその抗原結合フラグメント、の1つまたは複数を含むことができる。

【0168】

特定の態様では、本明細書に提供されるキットは、2つの単離抗体またはその抗原結合フラグメント、捕捉抗体、および検出抗体を含む。特定の態様では、捕捉抗体は7B5.C4またはその抗原結合フラグメントであり、検出抗体は4B4.B11またはその抗原結合フラグメントである。特定の態様では、検出抗体は検出可能に標識される。特定の態様では、検出可能な標識はビオチンであり、検出試薬はストレプトアビシン-西洋ワサビペルオキシダーゼ（H R P）コンジュゲートおよびH R Pの比色定量用基質を含む。特定の態様では、検出可能な標識はルテニウムキレート化合物である。本明細書に別記される他の抗体、標識、および試薬も、本明細書に提供されるキット中で使用することができる。

【0169】

特定の態様では、本開示は、1つまたは複数の試料中のペリオスチンレベルを検出するためのイムノアッセイであって、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメント、例えば、本明細書に記載されるマウスモノクローナル抗体4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5、またはその抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体、あるいは本明細書に同様に記載される関連抗体またはその抗原結合フラグメント、の1つまたは複数の使用を含むイムノアッセイを提供する。他の態様では、本開示は、1つまたは複数の試料中のペリオスチンレベルを検出するためのイムノアッセイであって、ヒトペリオスチンの少なくともアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメント、例えば、本明細書に記載されるマウスモノクローナル抗体4B4.B11、7B5.C4、および3C11.G5、またはその抗原結合フラグメント、変異体、もしくは誘導体、ある

10

20

30

40

50

いは本明細書に同様に記載される関連抗体またはその抗原結合フラグメント、の1つまたは複数の使用を含むイムノアッセイを提供する。

【0170】

特定の態様では、本明細書に提供されるイムノアッセイは、固体支持体に結合された第1の抗ペリオスチン「捕捉」抗体またはその抗原結合フラグメントと、第2の抗ペリオスチン「検出」抗体またはその抗原結合フラグメントとを含む、サンドイッチイムノアッセイ、例えば、ELISAアッセイまたはECLアッセイである。イムノアッセイは、本明細書に提供される方法、または当業者に周知でありかつ理解されている方法により行なわれる。一態様では、イムノアッセイは、固体支持体に捕捉抗体またはそのフラグメントを結合させるステップと、検査試料または対照試料を添加して、試料中に存在する場合、ペリオスチンを捕捉抗体またはそのフラグメントに結合させるステップと、捕捉抗体またはそのフラグメントにすでに結合しているペリオスチンに結合することができる検出抗体またはそのフラグメントを添加するステップと、ペリオスチンに結合した検出抗体またはそのフラグメントの量を測定するステップとを含む。特定の態様では、アッセイはさらに、洗浄ステップ、ブロッキングステップ、およびインキュベーションステップを含むことができる。

【0171】

特定の態様では、検出抗体またはそのフラグメントはさらに、検出可能な標識、例えばビオチン、ルテニウムキレート化合物を含む。特定の態様では、捕捉抗体は3C11.G5または7B5.C4である。特定の態様では、検出抗体は4B4.B11または7B5.C4である。特定の態様では、捕捉抗体は7B5.C4であり、検出抗体は4B4.B11である。

【0172】

特定の態様では、試料中で測定されるペリオスチンの量は、少なくとも約5ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約10ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約15ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約16.44ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約20ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約25ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約30ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約35ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約40ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約45ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約50ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約55ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約60ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約65ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約70ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約75ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約80ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約85ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約90ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約95ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約100ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約105ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約110ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約115ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約120ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約125ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約130ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約135ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約140ngペリオスチン/mL血清、少なくとも約145ngペリオスチン/mL血清、または少なくとも約150ngペリオスチン/mL血清であり得る。試料中で測定されるペリオスチンの量は、約150ngペリオスチン/mL血清未満、約145ngペリオスチン/mL血清未満、約140ngペリオスチン/mL血清未満、約135ngペリオスチン/mL血清未満、約130ngペリオスチン/mL血清未満、約125ngペリオスチン/mL血清未満、約120ngペリオスチン/mL血清未満、約115ngペリオスチン/mL血清未満、約110ngペリオスチン/mL血清未満、約105ngペリオスチン/mL血清未満、または約100ngペリオスチン/mL血清未満、約95ngペリオスチン/mL血清未満、約90ngペリオスチン/mL血清未満、約85ngペリオスチン/mL血清未満、約80ngペリオスチン/mL血清未満、約75ngペリオスチン/mL血清未満、約70ngペリオスチン/

10

20

30

40

50

m L 血清未満、約 65 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 60 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 55 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 50 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 45 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 40 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 35 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 30 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 25 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 20 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 16 . 44 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 15 ng ペリオスチン / mL 血清未満、約 10 ng ペリオスチン / mL 血清未満、または約 5 ng ペリオスチン / mL 血清未満であり得る。試料中で測定されるペリオスチンの量は、約 4 . 5 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 4 . 5 ~ 約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 . 2 ~ 約 73 . 3 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 5 ~ 約 25 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 25 ~ 約 50 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 100 ng ペリオスチン / mL 血清、約 50 ~ 約 75 ng ペリオスチン / mL 血清、約 100 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清、約 100 ~ 約 125 ng ペリオスチン / mL 血清、または約 125 ~ 約 150 ng ペリオスチン / mL 血清であり得る。
10

【0173】

特定の態様では、試料中で測定されるペリオスチンの量は、少なくとも約 5 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 10 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 15 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 16 . 44 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 20 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 25 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 30 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 35 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 40 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 45 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 50 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 55 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 60 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 70 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 75 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 80 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 85 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 90 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 95 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 100 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 105 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 110 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 115 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 120 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 125 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 130 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 135 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、少なくとも約 140 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、または少なくとも約 150 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質であり得る。試料中で測定されるペリオスチンの量は、約 150 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 145 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 140 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 135 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 130 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 120 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 115 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 110 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満。
20
30
40
50

g 総タンパク質未満、約 105 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 100 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 95 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 90 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 85 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 80 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 75 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 70 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 65 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 60 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 55 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 50 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 45 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 40 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 35 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 30 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 25 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 20 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 16.44 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、約 15 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満、または約 5 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質未満であり得る。試料中で測定されるペリオスチンの量は、約 4.5 ~ 約 150 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 4.5 ~ 約 125 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 4.5 ~ 約 100 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 4.5 ~ 約 75 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 4.5 ~ 約 50 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 150 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 125 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 100 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 75 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 50 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 25 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 20 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 15 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、約 5 ~ 約 10 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質、または約 5 pg ペリオスチン / mg 総タンパク質であり得る。
10
20
30

【0174】

本開示の態様は、本開示の特定の抗体の調製および本開示の抗体の使用方法について詳細に記載する、以下の非限定例を参照することによってさらに明確にすることができる。材料および方法の両方に対する多くの変更が、本開示の範囲から逸脱することなく実施され得ることは当業者に明らかであろう。

【実施例】

【0175】

材料および方法

A. ビオチン / ストレプトアビジン - HRP 検出システムを用いるペリオスチンのサンドイッチELISAプロトコール

ビオチン / ストレプトアビジン - HRP ベースのサンドイッチELISAアッセイを、以下のように行った。抗ペリオスチン捕捉抗体、検査試料、および抗ペリオスチン検出抗体などの具体的な詳細は、種々の実施例中の具体的な実験に対して明記される。標準ELISAプロトコールに対する変法は当業者に周知であり、本開示に従って使用することができる。

【0176】

高結合ELISAプレートを、抗ペリオスチン捕捉mAb、例えば4B4.B11(PBS中2 μg / mL; 100 μL / ウェル)でコーティングし、4°Cで一晩インキュベートした。プレートを、200 μL / ウェルの洗浄緩衝液(PBS / 0.1% Tween-20(登録商標))で3回洗浄した。洗浄後、200 μL / ウェルのブロック緩衝液(例

えば、P B S / 試薬希釈濃縮物の50倍希釈（R & D Systemsから入手可能）/ 0.05%のT W E E N - 2 0（登録商標）またはP B S / 3%の脱脂粉乳 / 0.1%のT W E E N - 2 0（登録商標））を各ウェルに加え、プレートを室温で1時間インキュベートした。次いで、上記に記載のようにプレートを3回洗浄した。

【0177】

標準曲線の場合、ペリオスチン標準試料（例えば、R & D Systemsのカタログ番号3548-F2から入手可能な標準試料）を、ブロック緩衝液中で段階的に希釈、例えば50ng/mL～0.78ng/mLに2倍希釈した。ペリオスチンレベルについて検査される試料を、ブロック緩衝液で希釈した - 例えば、被験体由来の血清試料を、例えばブロック緩衝液で1:5または1:10に希釈するか、細胞上清試料を、例えばブロック緩衝液で1:2に希釈するか、または肺抽出物試料を、例えばブロック緩衝液で1:5に希釈した。100マイクロリットル（100μL）の各標準試料または希釈試料を二つ組でプレートに加え、プレートを室温で1時間インキュベートした。再度、上記に記載のようにプレートを3回洗浄した。洗浄後、100μLのビオチン化検出mAb（2μg/mLまたは5μg/mL）を各ウェルに加え、プレートを室温で1時間インキュベートした。再度、上記に記載のようにプレートを3回洗浄した。洗浄後、P B S 中で1:10,000に希釈した、100μLのストレプトアビシン - HRPコンジュゲート（Invitrogenから入手可能）を各ウェルに加え、プレートを室温で1時間インキュベートした。再度、上記に記載のようにプレートを3回洗浄した。洗浄後、予め室温に加温した、75μL/ウェルのT M B 基質（Invitrogenから入手可能）を加え、プレートを、室温で15分間、暗所にてインキュベートし、75μLのT M B 停止液（KirkegaardおよびPerryの研究室から入手可能）を各ウェルに加えた。最後に、分光光度計で = 450nmにてプレートを読み取った。
10

【0178】

B . 電気化学ルミネセンス（E C L ）検出を使用する、ペリオスチンのサンドイッチャムノアッセイプロトコール

E C L ベースのサンドイッチャムノアッセイを以下のように行った。抗ペリオスチン捕捉抗体、検査試料、および抗ペリオスチン検出抗体などの具体的な詳細は、種々の実施例中の具体的な実験に対して明記される。標準イムノアッセイプロトコールに対する変法は当業者に周知であり、本開示に従って使用することができる。
30

【0179】

M S D 標準プレート（Meso Scale Discoveryから入手可能）を抗ペリオスチン捕捉mAb、例えば7B5.C4（P B S 中2μg/mL；50μL/ウェル）でコーティングし、4℃で一晩インキュベートした。プレートを、200μL/ウェルの洗浄緩衝液（P B S / 0.05%のT W E E N - 2 0（登録商標））で3回洗浄した。洗浄後、150μL/ウェルのブロック緩衝液（例えば、P B S / 0.05%のT W E E N - 2 0（登録商標）/ 0.2%のI - Block 緩衝液（Applied Biosystemsから入手可能）を各ウェルに加え、プレートを室温で約1時間インキュベートした。次いで、上記に記載のようにプレートを3回洗浄した。
40

【0180】

標準曲線の場合、ペリオスチン標準試料（例えば、R & D Systemsのカタログ番号3548-F2から入手可能な標準試料）を、ブロック緩衝液中で段階的に希釈、例えば、約200ng/mL～約0.05ng/mLに段階希釈した。ペリオスチンレベルについて検査される試料を、ブロック緩衝液で希釈した - 例えば、被験体由来の血清試料を、例えばブロック緩衝液で1:5または1:10に希釈するか、細胞上清試料を、例えばブロック緩衝液で1:10に希釈するか、または肺抽出物試料を、例えばブロック緩衝液で1:20に希釈した。30マイクロリットル（30μL）の各標準試料または希釈試料をプレートに加え、プレートシェーカー上で緩やかに振盪しながら、プレートを室温で1時間インキュベートした。再度、上記に記載のようにプレートを3回洗浄した。洗浄後、2μg/mLのルテニウム化検出mAbを30μL、各ウェルに加え、プレートシェーカー
50

—上で緩やかに振盪しながら、プレートを室温で1時間インキュベートした。再度、上記に記載のようにプレートを3回洗浄した。洗浄後、 $150\mu\text{L}$ の $1\times\text{MSD READ}$ 緩衝液(*Meso Scale Discovery*から入手可能)を各ウェルに加えた。最後に、*MSD*プレートリーダー(*Meso Scale Discovery*から入手可能)上でプレートを読み取った。

【0181】

実施例1：ヒトペリオスチンに特異的なマウスモノクローナル抗体の作製および特性評価

ヒトペリオスチンに特異的なマウスモノクローナル抗体は、以下の方法により作製した。マウスを完全長組換えヒトペリオスチンで免疫し、標準的方法によりハイブリドーマを作製した。ハイブリドーマの上清について、ヒトペリオスチンに結合する抗体をスクリーニングし、5つのハイブリドーマをさらなる検討のために選択し、それから、3つの抗体、*3C11.G5*、*4B4.B11*、および*7B5.C4*をさらなる特性評価のために選択した。これらの3つのモノクローナル抗体を発現するハイブリドーマ細胞株を、寄託番号PTA-120210(*4B4.B11*)、寄託番号PTA-120211(*7B5.C4*)、および寄託番号PTA-120209(*3C11.G5*)として、ブダペスト条約の下、American Type Culture Collection(ATCC)に2013年4月17日に寄託した。

【0182】

ヒトペリオスチンのいくつかのアイソフォームが同定された。4つの例示的なアイソフォーム、1、2、3、および4(配列番号1、2、3、および4)を、図1に示す。これらのそれぞれは、21アミノ酸のシグナルペプチドおよび同一の649アミノ酸のN末端領域を含む。図1に示すペリオスチンアイソフォームの4つすべてに共通の成熟N末端領域に共通の649アミノ酸のペプチドを単離し、図1に「N末端」として示す(配列番号5)。

【0183】

ヒトペリオスチンの共通N末端領域に対する、3つのモノクローナル抗体*3C11.G5*、*4B4.B11*、および*7B5.C4*の結合を、上記のようにECLイムノアッセイにより測定した。*MSD*プレートを、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ の完全長ペリオスチン(*R&D Systems*から入手可能)でコーティングし、上記のN末端フラグメントを標準試料として使用した。非標識の*3C11.G5*、*4B4.B11*、および*7B5.C4*を検出抗体として使用し、続いてRu標識の抗種抗体を使用した。結果を図2A~Cに示す。これらの結果から、*7B5.C4*、*4B4.B11*、および*3C11.G5*が完全長ペリオスチンおよびペリオスチンのN末端フラグメントの両方に結合することが示される。

【0184】

ヒトペリオスチンに対する*3C11.G5*、*4B4.B11*、および*7B5.C4*の相対的結合を以下のように測定した。ECLベースのイムノアッセイを使用したが、このアッセイでは完全長組換えヒトペリオスチン(*R&D systems*)を*MSD*プレート上にコーティングした。上記に記載のものと同様な洗浄、ブロッキング、および洗浄ステップの後、濃度を増加させた非標識mAbの*3C11.G5*、*4B4.B11*、および*7B5.C4*、ならびに緩衝液単独をプレートに加え、次いで室温で1時間インキュベートした。洗浄後、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ のRu標識*3C11.G5*をウェルに加え、室温で1時間インキュベートした。洗浄後、 $150\mu\text{l}$ の*MSD READ*緩衝液を各ウェルに加え、*MSD*プレートリーダー上でアッセイを読み取った。各曲線についてのアッセイシグナルを、競合抗体の非存在下、緩衝液単独で生成したシグナルに対してプロットした。結果を図3A~Cに示す。これらの結果から、mAb *7B5.C4*および*3C11.G5*は競合阻害剤であり、mAb *4B4.B11*は別のエピトープに結合することが示される。

【0185】

実施例2：MRC5細胞のペリオスチンレベルの測定

この実施例では、本開示に提供されるペリオスチン検出アッセイを使用して、培養細胞中のペリオスチン発現に対するIL-13刺激の効果を測定することができることを示す

10

20

30

40

50

。培養ヒト肺線維芽細胞のMRC-5細胞(ATCC の推奨どおりに培養した)を、(100ng / mL の + IL 13)を用いて、または用いずに(- IL 13)、24時間刺激した。細胞上清の段階稀釀液について、捕捉抗体として 3C11.G5 、検出抗体としてビオチン化 4B4.B11 を使用して(パネルA)、または捕捉抗体として 4B4.B11 、検出抗体としてビオチン化 7B5.C4 を使用して(パネルB)、上記のビオチン / ストレプトアビシン - HRP サンドイッチELISA アッセイで検査した。結果を図4A ~ C に示す。これらの結果から、本開示に提供されるペリオスチンアッセイは、IL-13 刺激細胞のペリオスチン発現レベルと非刺激細胞のペリオスチン発現レベルとの間を識別できることが示される。

【0186】

10

実施例3：喘息患者および正常な健常被験体に由来する血清および肺組織中のペリオスチンレベルの検出

この実施例では、本開示に提供されるアッセイを使用して、IL-13 アンタゴニスト、例えばトラロキヌマブ(配列番号 8 ~ 9)による処置から利益を得る可能性が最も高い患者を求めて、喘息患者をスクリーニングすることができる方法を示す。血清試料は、喘息患者(n = 79)および正常な健常ドナー(n = 24)の集団から得られたものである。これらの試料を、商業ベンダーから入手した。これらのベンダーは、複数のサイト、国内および国際サイトの両方にわたり試料を収集している。試料は、凍結バンクの一部であり、この分析のために先を見越して収集されたものではない。

【0187】

20

血清試料中のペリオスチンレベルを、上記のビオチン / ストレプトアビシン - HRP サンドイッチELISA アッセイで検査した。このアッセイでは、4B4.B11 を捕捉抗体として使用し、ビオチン化 7B5.C4 を検出抗体として使用した。ペリオスチンの血清レベルは、精製組換えヒトペリオスチンの標準曲線を使用して算出した。結果を図5に示す。図5A は、喘息患者をすべて合わせた結果を示し、図5B は、喘息患者を薬物治療の状態、すなわち、薬物治療なし(n = 7)、ADVPAIR(登録商標)のみ(n = 18)、アルブテロールおよび吸入ステロイド(n = 16)、吸入ステロイドのみ(n = 21)、または経口および吸入ステロイド(n = 17)により分類して、同じ結果を示す。

【0188】

30

このアッセイまたは同様のアッセイの結果に基づいて、IL-13 アンタゴニスト処置から利益を得る可能性のある喘息患者を特定することができる。例えば、血清ペリオスチンレベルが所定の閾値を超える、例えば約 15 ~ 約 25ng / mL を超える患者は、単独または既存の治療と併用して、IL-13 アンタゴニスト処置から利益を得る可能性があるとして特定される。特定の態様では、所定の閾値は、例えば医療従事者により判定される、患者状態の他の変数に応じて、変動させることができる。例えば、閾値は、約 15ng / mL ~ 約 25ng / mL の範囲内、例えば約 15ng / mL 、約 17ng / mL 、約 19ng / mL 、約 21ng / mL 、または約 25ng / mL であり得る。

【0189】

本開示に提供されるアッセイをさらに使用して、EPIAIRWAY(商標)組織モデル中のペリオスチンレベルを測定した。EpiAirway 組織モデルを、MatTek 社から入手した。これらの組織は、正常な健常個体または喘息患者のいずれかから得られた気道組織の 3D モデルである。このモデルを使用して、1人の正常ドナーおよび4人の喘息ドナーを評価した。4人の喘息ドナーはそれぞれ、以下の異なる処置を受けていた：アドベアーのみ；経口および吸入ステロイド；薬物治療なし；またはアルブテロールのみ。すべての組織試料を適切な細胞培養培地(MatTek から提供)中で、刺激前 24 時間培養した。ステロイド処置の試料は、100nM ブデソニドで 6 時間、前処理した。試料は、刺激しないかまたは 50ng / mL の IL-13 ± ブデソニドで 48 時間刺激した。ペリオスチンデータは、喘息の血清を評価するために利用したサンドイッチELISA(ビオチン)プロトコールを使用して作成した。結果を図6に示す。

【0190】

50

実施例4：特発性肺線維症（IPF）患者および正常な健常被験体に由来する血清および肺組織中のペリオスチンレベルの検出

この実施例では、本開示に提供されるアッセイを使用して、IL-13アンタゴニスト、例えばトラロキヌマブ（配列番号8～9）による処置から利益を得る可能性が最も高い患者を求めて、IPF患者をスクリーニングすることができる方法を示す。血清試料は、IPF患者（n=53）および正常な健常ドナー（n=47）の集団から得られたものである。IPF血清は、複数サイトから収集するか、またはベンダーから購入した。年齢範囲50～80歳；男性=28人、女性=23人。患者の処置には、知られている限りでは、プレドニゾン、イムラン、シトキサン、ユーフィリン、およびアセチルシステインが含まれた。正常な試料は、複数サイトから収集するか、またはベンダーから購入した。血清試料中のペリオスチンレベルは、上記のビオチン／ストレプトアビシン-HRPサンドイッチELISAアッセイで検査した。結果を図7Aおよび7Bに示す。このアッセイでは、3C11.G5を捕捉抗体として使用し、ビオチン化4B4.B11を検出抗体として使用するか（パネルA）、または4B4.B11を捕捉抗体として使用し、ビオチン化7B5.C4を検出抗体として使用した（パネルB）。ペリオスチンの血清レベルは、精製組換えヒトペリオスチンの標準曲線を使用して算出した。

【0191】

このアッセイまたは同様のアッセイの結果に基づいて、IL-13アンタゴニスト処置から利益を得る可能性のあるIPF患者を特定することができる。例えば、血清ペリオスチンレベルが所定の閾値を超える、例えば約40ng/mL超～約60ng/mL超の患者は、単独または既存の治療と併用して、IL-13アンタゴニスト処置から利益を得る可能性があるとして特定される。特定の態様では、所定の閾値は、例えば医療従事者により判定される、患者状態の他の変数に応じて、変動させることができる。例えば、下限閾値は、約40ng/mL～約60ng/mLの範囲内、例えば、約40ng/mL、約43ng/mL、約45ng/mL、約48ng/mL、約50ng/mL、約53ng/mL、約55ng/mL、約58ng/mL、または約60ng/mLであり得る。

【0192】

IL-13アンタゴニストによる処置から利益を得る可能性のあるIPF患者を検出するための上記のビオチン／ストレプトアビシン-HRPサンドイッチELISAアッセイ（3C11.G5捕捉／4B4.B11検出）を、市販の検査（ヒトペリオスチン／OSF-2 DuoSet、カタログ番号DY3548、R&D Systemsから入手可能）と比較した。結果を図7Cおよび7Dに示す。IPF患者のサブセット（肺移植を受けた重篤なIPF、n=10）および正常な健常ドナー（n=10）に由来する血清試料を、各アッセイで検査した。既存の市販のアッセイと異なり、本明細書に提供されるアッセイは、正常な健常ドナーに比較して、IPF患者由来の血清中のペリオスチンレベルが増加していることを検出した。

【0193】

本開示に提供されるアッセイをさらに使用して、IPF患者（n=12）および正常なドナー（n=12）に由来する肺組織抽出物中のペリオスチンレベルを測定した。IPF肺組織はテンプル大学（Temple University）から入手した。正常な肺組織は、National Disease Research Interchange（NDRI）n=10およびテンプル大学n=2からのものである。携帯型組織ホモジナイザーを用いて、氷上で肺組織をホモジナイズした後、4で10分間、14000RCFで遠心分離した。上清を-80で凍結した。ホモジネートを1:5に希釈し、上記のビオチン／ストレプトアビシン-HRPサンドイッチELISAアッセイを使用して、ペリオスチンについてアッセイした。結果（pgペリオスチン/mg総タンパク質）を図8に示す。

【0194】

このアッセイまたは同様のアッセイの結果に基づいて、IL-13アンタゴニスト処置から利益を得る可能性のあるIPF患者を特定することができる。例えば、肺組織ペリオ

10

20

30

40

50

スチンレベルが所定の閾値を超える、例えば約 5 p g / m g 超～約 15 p g / m g 超または約 25 p g / m g 総タンパク質超の患者は、単独または既存の治療と併用して、I L - 13 アンタゴニスト処置から利益を得る可能性があるとして特定される。特定の態様では、所定の閾値は、例えば医療従事者により判定される、患者状態の他の変数に応じて、変動させることができる。例えば、閾値は、5 p g / m g 総タンパク質～約 10 p g / m g 総タンパク質または約 15 p g / m g 総タンパク質～約 25 p g / m g 総タンパク質の範囲内、例えば、約 5 p g / m g、約 7 p g / m g、約 10 p g / m g、約 12 p g / m g、約 15 p g / m g、約 17 p g / m g、約 19 p g / m g、約 21 p g / m g、または約 25 p g / m g 総タンパク質であり得る。

【 0 1 9 5 】

10

実施例 5 : アッセイ特異性の決定

この実施例では、正常な健常個体 (n = 16)、喘息患者 (n = 16)、I P F 患者 (n = 14)、または潰瘍性大腸炎 (U C) 患者 (n = 16) に由来する種々の血清試料中のペリオスチンを検出するためのM S D アッセイの特異性を示す。このアッセイでは、7 B 5 . C 4 を捕捉抗体として使用し、R u 標識 4 B 4 . B 1 1 を検出抗体として使用した。特異性を示すために、二つ組の血清試料をアッセイ前に 3 C 1 1 . G 5 と共にインキュベートした。結果を図 9 に示す。正常血清および疾患血清における、62 個体すべてのペリオスチンレベルが、ベースラインで検出可能であった。さらに、3 C 1 1 . G 5 がこの検出を完全にブロックし、ペリオスチン検出に対する 7 B 5 . C 4 / 4 B 4 . B 1 1 m A b ペアの特異性が確認された。

【 0 1 9 6 】

20

このアッセイまたは同様のアッセイの結果に基づいて、I L - 13 アンタゴニスト処置から利益を得る可能性のある U C 患者を特定することができる。例えば、血清ペリオスチンレベルが所定の閾値を超える、例えば約 20 n g / m L 超～約 40 n g / m L 超の U C 患者は、単独または既存の治療と併用して、I L - 13 アンタゴニスト処置から利益を得る可能性があるとして特定される。特定の態様では、所定の閾値は、例えば医療従事者により判定される、患者状態の他の変数に応じて、変動させることができる。例えば、下限閾値は、約 20 n g / m L ～約 40 n g / m L の範囲内、例えば、約 20 n g / m L、約 23 n g / m L、約 25 n g / m L、約 28 n g / m L、約 30 n g / m L、約 33 n g / m L、約 35 n g / m L、約 38 n g / m L、または約 40 n g / m L であり得る。

【 0 1 9 7 】

30

実施例 6 : 制御されない重篤な喘息を有する成人における、S C トロキヌマブの効力および安全性を評価するための第 2 b 相無作為化二重盲検試験

【 0 1 9 8 】

【表2】

表2. 略語表

ACQ-6	喘息管理質問表(6項目バージョン)	
AER	喘息悪化率	10
AHR	気道過敏症	
AQLQ(S)	標準化された喘息の生活の質に関する質問表	
AQLQ(s)+12	12歳以上に対する標準化された喘息の生活の質に関する質問表	
BASE	ベースライン FEV ₁	
CI	信頼区間	
CPAP	持続的気道陽圧法	
DPI	ドライパウダー吸入器	
ePRO	電子的患者報告アウトカム	
FEV ₁	1秒間強制呼気容量	
HRQoL	健康関連の生活の質	
IC ₅₀	最大半量の阻害濃度	
ICS	吸入コルチコステロイド	
IgE	免疫グロブリン E	
IL-13	インターロイキン 13	20
LABA	長時間作用型β2アゴニスト	
MCID	臨床的に重要な最小変化	
MDI	定量噴霧式吸入器	
MRD	最小必要希釈度	
OCS	経口コルチコステロイド	
PEF	最大呼気流量	
PEFR	最大呼気速度	
Q2W	2週ごと	
Q2/4W	12週間2週ごと、その後4週ごと	
Q4W	4週ごと	
SABA	短時間作用型β2アゴニスト	30
SC	皮下	
SD	標準偏差	
t _{1/2}	半減期	
TEAE	処置緊急有害事象	
TESAE	処置緊急重篤有害事象	
Th2	Tヘルパー2型	

【0199】

試験の目的および設計

試験 C D - R I - C A T - 3 5 4 - 1 0 4 9 は、追加のコントローラー薬物治療と併用してまたは併用せずに、高用量の I C S および L A B A を必要とする、制御されない重篤な喘息を有する成人へのトラロキヌマブの2つの S C 処置レジメンの効力および安全性を評価するための第 2 b 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群多施設共同試験であった（高用量 I C S は、総 1 日用量 > 5 0 0 μ g フルチカゾン D P I または > 4 4 0 μ g 定量噴霧式吸入器として定義される（ M D I ; G l o b a l S t r a t e g y f o r A s t h m a M a n a g e m e n t a n d P r e v e n t i o n , G l o b a l I n i t i a t i v e f o r A s t h m a (G I N A) 2 0 1 2 。 w w w . g i n a s t h m a . o r g ; N a t i o n a l H e a r t , L u n g , a n d B l o o d I n s t i t u t e N a t i o n a l A s t h m a E d u c a t i o n a n d P r 50

e v e n t i o n P r o g r a m E x p e r t P a n e l R e p o r t 3 : G u i d e l i n e s f o r t h e D i a g n o s i s a n d M a n a g e m e n t o f A s t h m a F u l l R e p o r t 2 0 0 7 . から入手可能)。無作為化の前に5週間のスクリーニング／導入期間（-5～-1週目 [-1日目]）を設けた。-4週目（-28日目）に開始して、患者は、フルチカゾン／サルメテロールの固定用量の配合剤を、MDI（230 µg / 21 µg）として1日2回、2吸入の用量で、またはDPI（500 µg / 50 µg）として1日2回、1吸入の用量で投与された。患者が追加の喘息コントローラー薬物治療（ロイコトリエン修飾剤、テオフィリン、クロモン、二次ICS、または経口ブレドニゾロン 20 mg / 日もしくは等価OCSを含む）も受ける場合、これらの薬物治療は、スクリーニング／導入および処置期間中、一定の用量で継続されることになっていた。

【0200】

重要な包含基準：

(i) スクリーニング／導入期間の前の少なくとも12か月間、医師が診断した喘息および以下のいずれかの記載：

(a) 来診1以前の36か月以内に記載されたSABAに対するFEV1 12%および200 mLの気管支拡張薬投与後の可逆性の証拠；または

(b) 来診1以前の36か月以内に記載されたメタコリン（FEV1の20%低下 [PC20] 8 mg / mL）、ヒスタミン、またはマンニトールの負荷に対する正の応答の証拠；または

(c) 来診1または2における気管支拡張薬投与後のFEV1 12%および200 mLの増加（可逆性評価のために最大400 µgのサルブタモールが投与された）

(ii) スクリーニング／導入期間前の12か月のうちの少なくとも6か月間、GINAガイドライン（GINA, 2009）のステップ4または5に記載のものと一致する喘息コントローラーレジメン、またスクリーニング／導入期間前の少なくとも30日間、LABAと併用して、医師処方の高用量ICSを使用していなければならない

(iii) 検査／導入期間前の12か月以内に少なくとも2回かつ6回以下の記載された喘息悪化事象の病歴

(iv) 以下のうちの少なくとも1つ；午前の気管支拡張薬投与前の40%～80%の間の予測FEV1値、または検診および無作為化来診時の両方における、1.5の先週に対するACQ-6スコア。

【0201】

患者を、2つのコホート（コホート1またはコホート2）の1つに1:1の比で無作為化した。各コホート内で、以下のようにトラロキヌマブ（300 mg）またはプラセボを投与するように、患者を2:1の比で無作為化した：

コホート1：合計26用量となる、50週間Q2Wの2回SC注射として、トラロキヌマブ300 mgまたはプラセボ

コホート2：合計16用量となる、12週間Q2W、続いて38週間Q4Wの2回SC注射として、トラロキヌマブ300 mgまたはプラセボ。

【0202】

過去12か月の喘息悪化の数（2回対>2回であるが 6回の悪化）および常習的なOCS使用（あり対なし）によるスクリーニングで患者を層別化した。

【0203】

この試験の第1の目的は、52週間にわたる、AERに対するトラロキヌマブの2つのSC処置レジメン（300 mgのQ2Wおよび300 mgのQ2/4W）の効果を評価することであった。第2の目的は、トラロキヌマブの安全性および耐容性、肺機能に対するトラロキヌマブの効果、患者報告のアウトカム（AQOL [S]を使用するACQ-6スコアおよびHRQoL、ならびに喘息に関する毎日の日誌を使用する喘息症状を含む）を評価することであった。

【0204】

10

20

30

40

50

喘息悪化は、レスキュー薬物治療の開始後に解消されず、患者にとって依然として厄介な状態である、喘息症状（咳、喘鳴、胸部絞扼感、および／または息切れ）の進行性の増大として定義され、悪化により

1. 全身性コルチコステロイド（錠剤、懸濁剤、または注射）の使用または少なくとも連続3日間の一定の全身性維持用量の増加、または

2. 患者における、少なくとも連続3日間の全身性コルチコステロイドの開始のいずれかがもたらされる。

【0205】

この治験では、80%の検出力および0.15の有意水準と共に、プラセボ群の年間悪化率を1.2と仮定して、コホート1および2のプラセボを合わせたものに比較して、各トラロキヌマブ処置群の年間AERが40%減少することを検出するように力が注がれた。被験者数は、トラロキヌマブに対する臨床応答と、血清ペリオストインを含む、喘息の肺におけるIL-13の発現増加に関連した末梢血バイオマーカーの存在との間の関係を探究するための所定のサブ解析用に十分であった。10

【0206】

15か国（アルゼンチン、カナダ、チリ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、日本、メキシコ、フィリピン、ポーランド、ロシア、韓国、スペイン、英国、および米国）からの合計452人の患者を無作為化した。53週間を通して収集された効力および安全性のデータをすべて解析し、あらゆる目的のために参照によりその内容全体が本明細書に組み込まれる、2014年1月27日に出願された米国仮特許出願第61/931,878号明細書に要約した。20

【0207】

サブグループ分析：ベースライン血清ペリオストインレベル

トラロキヌマブに対する臨床応答と、IL-13の発現増加に関連した末梢血バイオマーカーとの間の関係を探究するために、ベースライン血清ペリオストイン（中央値対<中央値）により定義されるサブグループを解析した。高ペリオストインを定義するためにこの試験で使用された中央ペリオストインレベルは、イムノアッセイを使用して測定した、23ng/mlのベースライン血清ペリオストインであった。表3。2

【0208】

【表3】

30

表3. 平均および中央ペリオストインレベルの要約

パラメーター	測定	プラセボ (n = 151)	300 mg トラロキヌマブ Q2W (n = 150)	300 mg トラロキヌマブ Q2/4W (n = 151)
ペリオストイン	N	147	150	149
	平均値(SD)	23.959 (9.137)	25.531 (10.656)	25.480 (10.037)
	中央値	22.040	23.600	23.250

40

【0209】

ベースラインでの血清ペリオストインレベルによる、53週目のサブグループ解析から、高ペリオストイン群において、プラセボと比較してトラロキヌマブ300mgのQ2Wコホートで年間AERの減少が観察されることが示された（ベースラインでの中央血清ペリオストインレベル；25% [95%CI：-19, 53%]）。AERの減少は、低ペリオストイン群（<ベースラインでの中央血清ペリオストインレベル）では観察されなかった。

【0210】

事後解析では、FEV1可逆性 12%および血清ペリオストイン ベースラインでの中50

央値を有する患者は、トラロキヌマブ 300 mg の Q 2 W に対する処置応答が増強するという仮説を探究した。患者のこのサブセットでは、A E R の減少は 54% (95% C I : - 65, 87%) であり、プラセボ 13.85% (95% C I : - 0.18, 27.87%) に比較して、気管支拡張薬投与前の F E V₁ のベースラインからの増加パーセントは、F E V₁ 可逆性 12% および血清ペリオスチン < 中央値を有する被験体よりも数値が大きかった (A E R の減少 4% [95% C I : - 140, 61%] および F E V₁ の増加 7.62% [95% C I : - 7.60, 22.84])。

【 0 2 1 1 】

ペリオスチンレベルは、第 2 b 相試験で無作為化された患者から収集されたベースライン血清試料、すなわちトラロキヌマブ処置前の血清試料で測定した。A E R 減少、F E V₁、および A C Q - 6 を含む重要な試験エンドポイントを、中央血清ペリオスチンレベルにより層別化して、中央値以上のベースライン血清ペリオスチンレベルを有する患者が、中央値未満の患者と比較して、トラロキヌマブからより大きな利益を得るか否かを判定した。トラロキヌマブ 300 mg の Q 2 W に関して、F E V₁ の増加 (中央値以上のベースライン血清ペリオスチンを有する患者に対して 6.75% 対血清ペリオスチンレベルに関係なく患者に対して 8.65%) および A E R のより大きな減少 (中央値以上のベースライン血清ペリオスチンを有する患者に対して 25% 対血清ペリオスチンレベルに関係なく患者に対して 7%) が 53 週目に観察された。図 11 A ~ B ; 表 4。高ペリオスチンを定義するためにこの試験で使用された中央ペリオスチンレベルは、イムノアッセイを使用して測定した、約 23 ng / mL のベースライン血清ペリオスチン (すなわち、高ペリオスチン) であった。ペリオスチンレベルによる A E R 減少および血清ペリオスチンレベルによる気管支拡張薬投与前 F E V₁ のベースラインからの変化パーセントの連続表示については、図 10 を参照されたい。

【 0 2 1 2 】

事後解析では、ベースライン血清ペリオスチンレベル 中央値を有する可逆性のある患者 (気管支拡張薬投与後の F E V₁ の可逆性 12%) は、F E V₁ の増加がより大きく (中央値以上の血清ペリオスチンを有する可逆性のある患者に対して 13.85% 対血清ペリオスチンレベルに関係なく可逆性のある患者に対して 11.07%)、かつ A E R 減少もより大きかった (中央値以上の血清ペリオスチンを有する可逆性のある患者に対して 54% 対血清ペリオスチンレベルに関係なく可逆性のある患者に対して 34%)。

【 0 2 1 3 】

血清ペリオスチンレベルは、最初の投与直後にトラロキヌマブにより実質的に低下し、試験期間中、低い状態のままであった。ベースラインでの血清ペリオスチンレベルが中央値未満の患者に比較して、中央値を超える患者で、血清ペリオスチンレベルのより大きな低下が観察された。これらの結果は、血清ペリオスチンが IL - 13 経路に対する代用マーカーになることにさらなる裏付けを提供する。

【 0 2 1 4 】

【表4】

表4.トロキヌマブ 300mg の Q2W の ITT およびペリオスチンサブグループに対する一次および二次の効力エンドポイントの要約

	ITT (N=150)	ペリオスチン≥ 中央値 (N=80)	ペリオスチン< 中央値 (N=80)
喘息悪化率の減少 ^a (95% CI)	7% (-30%, 33%) <i>P</i> =0.669	25% (-19%, 53%) <i>P</i> =0.219	-8% (-73%, 32%) <i>P</i> = 0.742
FEV ₁ のベースライン からのパーセント変化 (95% CI)	7.1 (2.35, 11.84) <i>P</i> =0.003	6.8 (-0.31, 13.82) <i>P</i> =0.061	7.06 (0.51, 13.60) <i>P</i> = 0.035
ACQ-6のベースライン からの変化(95% CI)	-0.18 (-0.43, 0.06) <i>P</i> =0.137	-0.23 (-0.56, 0.09) <i>P</i> =0.163	-0.02 (-0.38, 0.34) <i>P</i> = 0.919
AQLQのベースライン からの変化(95% CI)	0.21 (-0.05, 0.46) <i>P</i> =0.114	0.22 (-0.15, 0.59) <i>P</i> =0.245	0.21 (-0.16, 0.58) <i>P</i> = 0.272

【0215】

結論として、第2b相試験では、以下の観察がなされた：

1. AERは、ベースライン血清ペリオスチンレベル 中央値（イムノアッセイで測定すると約23ng/mL）を有するプラセボ患者により高く現れ、ペリオスチンが疾患の重症度と関連する可能性が示唆される。

2. エントリー時に高いペリオスチン（イムノアッセイで測定すると約23ng/mL）は、トロキヌマブによる処置に対するより大きな応答に関係するように見え、このことは、エントリー時の高いペリオスチンおよびFEV1可逆性 12%の両方に関する事後サブグループ解析でさらに補強された。

【0216】

この試験の結果に基づいて、IL-13アンタゴニスト処置から利益を得る可能性のある喘息患者を特定することができる。例えば、血清ペリオスチンレベルが所定の閾値を超える、例えば約23ng/mL超～約25ng/mL超の喘息患者は、単独または既存の治療と併用して、IL-13アンタゴニスト処置から利益を得る可能性があるとして特定される。特定の態様では、所定の閾値は、例えば医療従事者により判定される、患者状態の他の変数に応じて、変動させることができる。例えば、閾値は、約23ng/mL～約25ng/mLの範囲内、例えば約23ng/mL、約24ng/mL、または約25ng/mLであり得る。

【0217】

これらの所見は、同様にIL-13を標的にする抗体であるレブリキズマブに関する以前の試験と一致している。制御されない喘息を有する患者の第2相試験のサブグループ解析では、中央値未満のベースライン血清ペリオスチンレベルを有する患者に比較して、中央値を超えるベースライン血清ペリオスチンレベルを有する患者では、レブリキズマブで処置されると、FEV1のより大きな増加およびAERのより大きな減少が報告された。あらゆる目的のために、その内容全体が参照によって本明細書に組み込まれる、Corren et al. N Engl J Med. 365(12) : 1088-98 (2011)を参照されたい。この試験の結果に基づいて、IL-13アンタゴニスト処置から利益を得る可能性のある喘息患者を特定することができる。例えば、血清ペリオスチンレベルが所定の閾値を超える、例えば喘息患者の血清ペリオスチンに対する中央レベルを超

10

20

30

40

50

えるペリオスチンレベルの喘息患者；ここでは、すべての患者に対する中央値を使用して、高ペリオスチンのサブグループ（中央値以上）と低ペリオスチンのサブグループ（中央値未満）との間のカットオフポイントが定義される。

【0218】

同様に、我々の結果はまた、喘息患者における約 25 ng/mL の中央血清ペリオスチンレベルを報告する、Jia et al., J Allergy Clin Immunol. 130(3): 647-654 (2012)（あらゆる目的のために、その内容全体が参照によって本明細書に組み込まれる）と一致している。したがって、この試験の結果に基づいて、IL-13アンタゴニスト処置から利益を得る可能性のある喘息患者を特定することができる。例えば、血清ペリオスチンレベルが所定の閾値を超える、例えば約 25 ng/mL を超える患者は、単独または既存の治療と併用して、IL-13アンタゴニスト処置から利益を得る可能性があるとして特定される。特定の態様では、所定の閾値は、例えば医療従事者により判定される、患者状態の他の変数に応じて、変動させることができる。例えば、閾値は、約 19 ng/mL ～約 30 ng/mL の範囲内、例えば約 19 ng/mL 、約 21 ng/mL 、約 23 ng/mL 、約 25 ng/mL 、約 27 ng/mL 、または約 30 ng/mL であり得る。10

【0219】

これらの所見はまた、中程度から重度の喘息患者の高い血清ペリオスチンレベルが、約 20 ng/mL ～約 25 ng/mL または約 50 ng/mL の範囲にあることを報告する、PCT/US2011/065410号明細書（国際公開第2012/083132号パンフレット；あらゆる目的のために、その内容全体が参照によって本明細書に組み込まれる）と一致している。したがって、これらの試験の結果に基づいて、IL-13アンタゴニスト処置から利益を得る可能性のある喘息患者を特定することができる。例えば、血清ペリオスチンレベルが所定の閾値を超える、例えば約 20 ng/mL 超～約 25 ng/mL 超および／または約 50 ng/mL 超の患者は、単独または既存の治療と併用して、IL-13アンタゴニスト処置から利益を得る可能性があるとして特定される。特定の態様では、所定の閾値は、例えば医療従事者により判定される、患者状態の他の変数に応じて、変動させることができる。例えば、閾値は、約 20 ng/mL ～約 25 ng/mL または約 25 ng/mL ～約 50 ng/mL の範囲内、例えば、約 20 ng/mL 、約 22 ng/mL 、約 24 ng/mL 、約 25 ng/mL 、約 27 ng/mL 、約 29 ng/mL 、約 31 ng/mL 、約 33 ng/mL 、約 35 ng/mL 、約 37 ng/mL 、約 39 ng/mL 、約 41 ng/mL 、約 43 ng/mL 、約 45 ng/mL 、約 47 ng/mL 、約 49 ng/mL 、または約 50 ng/mL であり得る。20

【0220】

これらの所見はまた、喘息患者の中央血清ペリオスチンレベルを、約 52 ng/mL （すべての患者に対して）、約 54 ng/mL （吸入コルチコステロイドを投与されない患者）、または約 48 ng/mL （吸入コルチコステロイドを投与される患者）と報告する、PCT/US2009/039033号明細書（国際公開第2009/124090号パンフレット；あらゆる目的のために、その内容全体が参照によって本明細書に組み込まれる）と一致している。したがって、これらの結果に基づいて、IL-13アンタゴニスト処置から利益を得る可能性のある喘息患者を特定することができる。例えば、血清ペリオスチンレベルが所定の閾値を超える、例えば約 48 ～約 54 ng/mL を超える患者は、単独または既存の治療と併用して、IL-13アンタゴニスト処置から利益を得る可能性があるとして特定される。特定の態様では、所定の閾値は、例えば医療従事者により判定される、患者状態の他の変数に応じて、変動させることができる。例えば、閾値は、約 48 ng/mL ～約 54 ng/mL の範囲内、例えば、約 48 ng/mL 、約 49 ng/mL 、約 50 ng/mL 、約 51 ng/mL 、約 52 ng/mL 、約 53 ng/mL 、または約 54 ng/mL であり得る。40

【0221】

実施例7：ペリオスチンアイソフォームへの抗体結合の試験

血清ペリオスチンは、肺におけるIL-13経路活性化の全身性の代用バイオマーカーとして提案されてきた。有望な臨床検査薬としてそれを使用することを可能にするために、自動化研究使用限定(IUO)イムノアッセイが、ARCHITECT(登録商標)イムノアッセイ i System上で血清ペリオスチンを検出するために開発された。そこで、抗体について、肺組織に見出された5つのペリオスチニアイソフォーム2、3、4、7、および8(配列番号:2~4および16~17)を検出するその能力を試験した。

【0222】

発現コンストラクト。ペリオスチニアイソフォーム1のDNA配列を、NCBI参照配列NM_006475.2(最終修正:4/20/2014;配列番号10)から入手した。次いで、アイソフォーム2、3、4、7、および8(配列番号:11~15)のDNA配列を、文献(Hoersch et al. BMC Evolutionary Biology 2010, 10, 30)から決定し、エキソンマップとして図12に示す。これらの配列をGenScript USA, Inc.(Piscataway, NJ)に提出し、ヒト細胞中で最大に発現させるために、コドン使用の最適化のためのGenScriptのアルゴリズムに付した。DNAを合成し、発現ベクターpcDNA3.1+(Life Technologies, Grand Island, NY)に挿入した。コンストラクトを配列決定し、その配列をVector NTIソフトウェア(v11, Life Technologies)を使用して翻訳し、その配列を元のタンパク質配列とアライメントして、コドン最適化配列が、NCBI参照配列に由来するアミノ酸配列と一緒にコードされていることを確認した。

【0223】

細胞培養および一過性トランスフェクション。ヒト胎児由来腎臓細胞(HEK-293-6E, National Research Council Canada)を、FreeStyle 293培地(Life Technologies)を使用する懸濁培養で増殖させた。100mL培地中の 0.5×10^6 細胞/mLをフラスコに播種し、8%CO₂中、37℃で2日間培養した。次いで、ポリエチレンイミン(PEI, Poly sciences, Inc., Warrington, PA)を使用し、細胞当たり0.75pgのDNAを用いて、1:2.5のDNA:PEA比で、細胞にプラスミドDNAをトランスフェクトした。トランスフェクション後4時間に、培養物に、トリプトンN1(10%溶液、重量/容積、培地中、Organotechnie, La Courneuve, France)を5mL/100mL培地で供給した。トランスフェクション後6日目に、培養物を回収し、培地を遠心分離により清澄にした。トランスフェクトしなかった細胞のフラスコを6日間インキュベートし、回収し、培地対照として使用するため清澄にした。トランスフェクション対照も、同じ条件を使用してペリオスチンに無関係なタンパク質をコードするプラスミドDNAをトランスフェクトし、トランスフェクション後6日目に培地を回収することにより、試験に含ませた。5つのアイソフォームはすべて発現し、培地中に分泌された。

【0224】

ウエスタンプロッティング。ペリオスチニアイソフォームに対する、抗ペリオスチン抗体4B4.B11、および7B5.C4の結合を、ウエスタンプロッティングにより解析し確認した。発現されたペリオスチニアイソフォームを、非変性条件下のSDS-PAGEにより分離した。1レーン当たり20μLの清澄培地および5μLの試料緩衝液を、MOPSランニング緩衝液およびXT試料緩衝液(還元剤なし)を使用する、4~12%Criterion XTゲル(Bio-Rad)にアプライした。ペリオスチニアイソフォーム1、2、3、4、7、および8をそれぞれ、ウェル当たり23.5、133.1、154.4、194.4、106.8、および73.0ngの量でウェルに負荷した。分離されたタンパク質を、図13に示すようにOriole蛍光染色液を使用して染色した。

【0225】

二つ組のゲル上で分離されたタンパク質を、iBlotシステムを使用してニトロセル

10

20

30

40

50

ロースにトランスファーした。抗ペリオスチン抗体 4 B 4 . B 1 1 を使用するウエスタンプロット解析は、 S n a p I D 検出システム (E M D M i l l i p o r e) を使用して行った。抗ペリオスチン抗体 7 B 5 . C 4 を使用するウエスタンプロット解析は、 3 . 5 時間インキュベーションを含む標準プロトコールを使用して行った。図 1 4 A に示すように、抗体 4 B 4 . B 1 1 は、非還元条件下で泳動したウエスタンプロットにおいて 6 つのアイソフォームすべてを検出した。図 1 4 B に示すように、抗体 7 B 5 . C 4 は、ウエスタンプロットでの反応は弱かったが、肺組織中に見出された 5 つのアイソフォーム (アイソフォーム 2 、 3 、 4 、 7 、および 8) すべてを検出した。

【 0 2 2 6 】

A R C H I T E C T (登録商標) ペリオスチンアッセイ。抗ペリオスチン抗体を、 A R C H I T E C T (登録商標) システムで使用した。 A R C H I T E C T (登録商標) サンディッシュタイムノアッセイの原理を図 1 5 に示す。手短に言えば、マイクロ粒子上にコーティングされた抗体に目的の被検体を捕捉させ、次いでアクリジニウムにコンジュゲートした第 2 の抗体を被検体上の第 2 のエピトープに結合させ、次いで標識から粒子を分離し、続いて読み取りを行って、ケミルミネッセンス反応から相対光単位 (R L U) を決定した。 A R C H I T E C T (登録商標) ペリオスチンアッセイは、化学発光磁気イムノアッセイ (C M I A) 技術を使用して、ヒト血清中のペリオスチンを定量するための 2 ステップのイムノアッセイである。より具体的には、患者試料中に存在するペリオスチンを、組換えペリオスチンに対するモノクローナル抗体でコーティングされたマイクロ粒子により捕捉した。インキュベーションおよび洗浄の後に、第 2 の新規に開発された、アクリジニウムとコンジュゲートした抗ペリオスチンモノクローナルを加え、化学発光を誘発し、相対光単位 (R L U) として測定した。試料中のペリオスチン量と A R C H I T E C T (登録商標) i S y s t e m 光学により検出される R L U との間に直接的な関係が存在した。アッセイは 2 0 分未満で完了した。 A R C H I T E C T (登録商標) ペリオスチンアッセイの分析性能を、精度、感度、直線性、内因性物質および薬物干渉物質、試料の取り扱い/事前分析、およびペリオスチニアイソフォーム反応性試験により評価した。

【 0 2 2 7 】

A R C H I T E C T ペリオスチンアッセイを、ペリオスチントランسفェクションからの 1 : 6 0 または 1 : 1 0 0 希釈の回収培地および対照 (無希釈) について行った。抗ペリオスチン抗体 4 B 4 . B 1 1 を、 0 . 2 m g / m L の濃度で捕捉抗体として使用し、最終アッセイ濃度を 1 n M にした検出抗体としての抗ペリオスチン抗体 7 B 5 . C 4 とペアにした。マイクロ粒子を、 0 . 2 m g / m L の濃度の捕捉抗体でコーティングした。マイクロ粒子溶液は、固体物が約 0 . 1 2 % であった。ペリオスチニアイソフォームおよび検出抗体添加後の捕捉ステップでは、捕捉反応は固体物が 0 . 0 6 % であった。予備的な第 3 相層別化カットオフの 1 6 . 4 4 n g / m L を使用して、発現されたアイソフォームに対する反応性を測定した。 5 日間の精度結果では、 3 つの対照および 3 つの血清に基づくパネルにわたって、 C V が < 6 . 4 % であった。定量の許容限度は < / = 4 n g / m L であった。検体希釈分析から、アッセイのダイナミックレンジ (4 ~ 1 0 0 n g / m L) にわたって直線的な結果が得られた。内因性試料および薬物の干渉は観察されなかった。血餅上に残された血清および血清分離器チューブ中のペリオスチンは、室温で安定であり、最大 2 4 時間冷蔵され、凍結 / 解凍サイクルは最大 2 回であった。収集の 2 4 時間以内に試験されなかった検体の場合、長期保存のために凍結 (- 1 0 以下) が推奨された。

【 0 2 2 8 】

希釈に対して補正した結果を表 5 に示す。培地対照およびトランسفェクション対照を希釈せずに試験したが、アッセイで反応しなかった。肺組織中に見出される 5 つのアイソフォーム (アイソフォーム 2 、 3 、 4 、 7 、および 8) はすべて、 A R C H I T E C T ペリオスチンアッセイで使用された抗体により検出された。この新規に開発された I U O アッセイを使用して、中程度から重度の喘息を有する患者に由来する 1 0 0 0 個を超える血清試料中の血清ペリオスチンが測定された。その範囲は 5 . 2 ~ 7 3 . 3 n g / m L であり、中央ペリオスチンレベルは 1 6 . 4 4 n g / m L であった。 I U O A R C H I T E

10

20

30

40

50

C T (登録商標) ペリオスチンイムノアッセイは、血清ペリオスチンレベルを測定するための信頼性のある頑強な検査法であることが判明した。

【0229】

【表5】

表5. ARCHITECT® ペリオスチンアッセイの結果

検査試料(希釀)	平均値 ng/mL(希釀に対して補正)
培地対照	-0.132
トランスフェクション対照	-0.066
アイソフォーム 2 (1:100)	6655.5
アイソフォーム 3 (1:100)	7719.50
アイソフォーム 4 (1:100)	9720.50
アイソフォーム 7 (1:60)	5337.53
アイソフォーム 8 (1:60)	3651.05

【0230】

具体的な態様の前述の説明は、本発明の一般的性質をかなり完全に明らかにしているので、他者は、当技術分野内の知識を適用することによって、種々の用途のために、このような具体的な態様を、過度の実験をすることなく、また本開示の一般概念から逸脱することなく、容易に修正および／または適合させることができる。したがって、そのような適合形態および修正形態は、本明細書に示される教示および手引きに基づいて、本開示態様の均等物の意味および範囲の中に入ることが意図される。本明細書の語法または専門用語は、説明を目的とするものであって、限定を目的とするものではなく、そのため、本明細書の専門用語または語法は、教示および手引きに照らして当業者により解釈され得るものであることを理解されたい。

【0231】

本開示の幅および範囲は、上記の例示的な態様のいずれによっても限定されるべきではないが、以下の特許請求の範囲およびそれらの均等物に準拠してのみ定義されるべきである。

【0232】

本出願に引用されるすべての刊行物、特許、特許出願、および／または他の文書は、それぞれ個々の刊行物、特許、特許出願、および／または他の文書があらゆる目的のために参照により組み込まれるように個々に指示されているのと同じ程度に、あらゆる目的のためにそれらの内容全体が参照により組み込まれる。

【0233】

完全さを理由として、本発明の種々の態様を以下の番号付けられた項目で示す：

【0234】

項目1 . I L - 13 媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合に、患者にI L - 13 アンタゴニストを投与するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法。

【0235】

項目2 . I L - 13 媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、患者にI L - 13 アンタゴニストを投与するステップであって、患者が、所定の閾値を超える、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有す

10

20

30

40

50

ることにより処置の候補として特定され、かつ患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、および 4 を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法。

【0236】

項目 3 . 試料が患者から得られ、試料中のペリオスチンレベルの測定のために提出される、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

【0237】

項目 4 . IL - 13 媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、
試料中の第 1 のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第 1 の試料を
提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフ
オーム 1、2、3、および 4 を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体または
その抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、
10

第 1 の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは 1つもしく
は複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者に IL - 13
アンタゴニストを投与するステップと
を含む、方法。

【0238】

項目 5 . IL - 13 媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、
試料中の第 1 のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第 1 の試料を
提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフ
オーム 1、2、3、および 4 を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体または
その抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、
20

所定の閾値を超える、第 1 の試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または
1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベ
ルを有することにより処置の候補として特定された患者に IL - 13 アンタゴニストを投
与するステップと
を含む、方法。

【0239】

項目 6 . 試料中の第 2 のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第 2
の試料を提出するステップであって、患者の第 2 のペリオスチンレベルが、ヒトペリオス
チンのアイソフォーム 1、2、3、および 4 を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオス
チン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステ
ップと、
30

第 2 の試料中の患者のペリオスチンレベルが第 1 の試料中のペリオスチンレベルよりも
高い場合、患者に投与される IL - 13 アンタゴニストの量または回数を増加または維持
するステップ、あるいは第 2 の試料中の患者のペリオスチンレベルが第 1 の試料中のペリ
オスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、患者に投与される IL - 13
アンタゴニストの量または回数を維持または低減するステップと
をさらに含む、項目 4 または項目 5 に記載の方法。
40

【0240】

項目 7 . IL - 13 媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、
IL - 13 媒介の疾患または障害を有する患者から得られた第 1 の試料中のペリオスチン
レベルを測定するステップであって、第 1 の試料中の患者のペリオスチンレベルが、ヒ
トペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、および 4 を認識する、1つもしくは複数の
抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定さ
れる、ステップと、
50

第 1 の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えていたかまたは 1つもしく
は複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇しているか否かを判定するス
テップと、

患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するように医療提供者に助言するステップとを含む、方法。

【0241】

項目8. 患者から得られた第2の試料中のペリオスチンレベルを測定するステップであって、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、

第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中で測定されたペリオスチンレベルよりも高いか、ほぼ同程度か、または低いか否かを判定するステップと、

第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも高い場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を増加または維持するように、あるいは第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を維持または低減するように医療提供者に助言するステップと

をさらに含む、項目7に記載の方法。

【0242】

項目9. IL-13媒介の疾患または障害を有する患者におけるIL-13アンタゴニストの治療レジメンの治療効力をモニターする方法であって、

IL-13媒介の疾患または障害を有する患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、それを測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、

第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するか、または投与するように医療従事者に助言するステップと、

患者から得られた第2の試料中のペリオスチンレベルを測定するステップであって、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、

第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中で測定されたペリオスチンレベルよりも高いか、ほぼ同程度か、または低いか否かを判定するかまたはそれを示す結果を得るステップと

を含み、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、IL-13アンタゴニストの治療レジメンが有効とする、方法。

【0243】

項目10. 患者が、鑑別診断に従って、肺の疾患もしくは障害または炎症性腸疾患もしくは障害と診断されており、鑑別診断がIL-13媒介の疾患または障害について検査することを含む、項目1～7のいずれか一項目に記載の方法。

【0244】

項目11. 鑑別診断が、患者のIgEレベルの測定、患者の好酸球数の測定、症状分析の実施、患者の吐き出された一酸化窒素(FENO)の測定、ならびに患者の好酸球/リンパ球および好酸球/好中球(ELLEN)指数の決定、の1つまたは複数を含む、項目10に記載の方法。

【0245】

項目12. 肺の疾患または障害が、喘息、特発性肺線維症(IPF)、慢性閉塞性肺疾

10

20

30

40

50

患（COPD）、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、もしくはその2つ以上の組合せであるか、または炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎（UC）である、項目10または項目11に記載の方法。

【0246】

項目13. 肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるか、または1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法。10

【0247】

項目14. 肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであって、患者が、所定の閾値を超える、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有することにより処置の候補として特定され、かつ患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法。20

【0248】

項目15. 肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、

第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップと
を含む、方法。30

【0249】

項目16. 肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、

所定の閾値を超える、第1の試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有することにより処置の候補として特定された患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップと
を含む、方法。40

【0250】

項目17. 試料中の第2のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第2の試料を提出するステップであって、患者の第2のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、および4を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、

第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも高いかほぼ同程度である場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を増加または維持するステップ、あるいは第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが50

第 1 の試料中のペリオスチンレベルよりも低い場合、患者に投与される I L - 1 3 アンタゴニストの量または回数を維持または低減するステップとをさらに含む、項目 1 5 または項目 1 6 に記載の方法。

【 0 2 5 1 】

項目 1 8 . I L - 1 3 アンタゴニストの治療レジメンを用いて、肺の疾患または障害と診断された患者を処置すべきか否かを判定する方法であって、

肺の疾患または障害と診断された患者から得られた第 1 の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、またはそれを測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1 、 2 、 3 、および 4 を認識する、 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、
10

第 1 の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、 I L - 1 3 アンタゴニストの治療レジメンにより患者を処置するか、または患者を処置するように医療提供者に指示するステップと

を含む、方法。

【 0 2 5 2 】

項目 1 9 . 肺の疾患または障害が、喘息、 I P F 、 C O P D 、アレルギー性鼻炎、または慢性副鼻腔炎である、項目 1 3 ~ 1 8 のいずれか一項目に記載の方法。

【 0 2 5 3 】

項目 2 0 . I L - 1 3 アンタゴニストが、抗 I L - 1 3 抗体もしくはその抗原結合フラグメント、 I L - 1 3 突然変異タンパク質、 I L - 4 突然変異タンパク質、抗 I L - 1 3 R 1 抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または抗 I L - 4 R 抗体もしくはその抗原結合フラグメント、の 1 つまたは複数を含む、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項目に記載の方法。
20

【 0 2 5 4 】

項目 2 1 . 患者が、 I L - 1 3 アンタゴニストの投与前、投与期間、投与後のいずれかに、 1 つまたは複数の追加の薬物で処置されている、項目 1 3 ~ 2 0 のいずれか一項目に記載の方法。

【 0 2 5 5 】

項目 2 2 . 1 つまたは複数の追加の薬物が、ステロイド、気管支拡張薬、またはそれらの組合せを含む、項目 2 1 に記載の方法。
30

【 0 2 5 6 】

項目 2 3 . ステロイドがフルチカゾンまたはブデソニドであり、気管支拡張薬がサルブタモールである、項目 2 2 に記載の方法。

【 0 2 5 7 】

項目 2 4 . 1 つまたは複数の追加の薬物が、吸入により、経口投与により、注射により、またはそれらの組合せにより投与される、項目 2 1 ~ 2 3 のいずれか一項目に記載の方法。
40

【 0 2 5 8 】

項目 2 5 . I L - 1 3 アンタゴニストが、抗 I L - 1 3 抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目 2 0 に記載の方法。

【 0 2 5 9 】

項目 2 6 . 抗体またはそのフラグメントが、トラロキヌマブと同じ I L - 1 3 エピトープに結合するか、トラロキヌマブの I L - 1 3 への結合を競合的に阻害するか、またはその両方を行う、項目 2 5 に記載の方法。

【 0 2 6 0 】

項目 2 7 . 抗体またはそのフラグメントが、トラロキヌマブまたはその抗原結合フラグメントである、項目 2 5 または項目 2 6 に記載の方法。

【 0 2 6 1 】

10

20

30

40

50

項目 28. 被験体から得られた試料中のペリオスチンレベルを測定する方法であって、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで試料をアッセイするステップであって、抗ペリオスチン抗体がヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、および 4 を認識する、ステップを含む、方法。

【0262】

項目 29. 1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれが、寄託番号 PTA - 120210 の下で American Type Culture Collection (ATCC) に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4B4 . B11、寄託番号 PTA - 120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7B5 . C4、または寄託番号 PTA - 120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3C11 . G5 と同じペリオスチンエピトープに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体を含む、項目 1 ~ 28 のいずれか一項目に記載の方法。 10

【0263】

項目 30. 1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれが、寄託番号 PTA - 120210 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4B4 . B11、寄託番号 PTA - 120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7B5 . C4、または寄託番号 PTA - 120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3C11 . G5 のペリオスチンへの結合を競合的に阻害する単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体を含む、項目 1 ~ 29 のいずれか一項目に記載の方法。 20

【0264】

項目 31. 1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれが、3つの重鎖相補性決定領域 (CDR) である VHCDR1、VHCDR2、および VHCDR3 を有する重鎖可変ドメイン (VH) と、3つの軽鎖 CDR である VLCDR1、VLCDR2、および VLCDR3 を有する軽鎖可変ドメイン (VL) とを含む単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体であり、単離抗体またはそのフラグメントの CDR が、寄託番号 PTA - 120210 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4B4 . B11、寄託番号 PTA - 120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7B5 . C4、または寄託番号 PTA - 120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3C11 . G5 の CDR と同一である、項目 29 または項目 30 に記載の方法。 30

【0265】

項目 32. 1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれが、寄託番号 PTA - 120210 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 4B4 . B11、寄託番号 PTA - 120211 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 7B5 . C4、または寄託番号 PTA - 120209 の下で ATCC に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体 3C11 . G5 の VH および VL と同一の VH および VL を含む単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体である、項目 29 または項目 30 に記載の方法。 40

【0266】

項目 33. 抗体またはそのフラグメントが、それに融合した異種ポリペプチドをさらに含む、項目 29 ~ 32 のいずれか一項目に記載の方法。

【0267】

項目 34. 異種ポリペプチドが、安定化ポリペプチド、タグ、標識、またはそれらの組合せである、項目 33 に記載の方法。

【0268】

項目 35. 抗体またはそのフラグメントが異種部分にコンジュゲートされている、項目 29 ~ 34 のいずれか一項目に記載の方法。

【0269】

項目 3 6 . 異種部分が、ペプチド、タンパク質、酵素、脂質、異種抗体もしくはそのフラグメント、検出可能な標識、またはポリエチレンギリコール(PEG)の1つまたは複数を含む、項目 3 5 に記載の方法。

【 0 2 7 0 】

項目 3 7 . 異種部分が、ビオチンまたはルテニウムキレート化合物を含む、項目 3 5 に記載の方法。

【 0 2 7 1 】

項目 3 8 . 患者から採取された試料が、全血、血清、血漿、唾液、喀痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、または鼻茸の1つまたは複数を含む、項目 1 ~ 3 7 のいずれか一項目に記載の方法。

10

【 0 2 7 2 】

項目 3 9 . 1つまたは複数の対照試料が、正常な健常個体；喘息、COPD、IPF、もしくはUCの非IL-13媒介のサブセットを有する患者；所定の標準量の単離ペリオスチン；またはそれらの組合せから得られる、項目 3 8 に記載の方法。

【 0 2 7 3 】

項目 4 0 . 正常な健常個体、または喘息、COPD、IPF、もしくはUCの非IL-13媒介のサブセットを有する患者から得られた1つまたは複数の試料が、全血、血清、血漿、唾液、喀痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、またはそれらの組合せの1つまたは複数を含み、対照試料が患者から採取された試料に対応する、項目 3 9 に記載の方法。

20

【 0 2 7 4 】

項目 4 1 . イムノアッセイが、固体支持体に結合された第1の抗ペリオスチン「捕捉」抗体またはその抗原結合フラグメントと、第2の抗ペリオスチン「検出」抗体またはその抗原結合フラグメントとを含むサンドイッチイムノアッセイを含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか一項目に記載の方法。

【 0 2 7 5 】

項目 4 2 . イムノアッセイが、固体支持体に捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントを結合させるステップと、試料中に存在する場合、ペリオスチンを捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントに結合させるために十分な条件下で患者試料または対照試料を加えるステップと、捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントにすでに結合しているペリオスチンに結合させるために十分な条件下で、検出抗体またはその抗原結合フラグメントを加えるステップと、ペリオスチンに結合した検出抗体またはその抗原結合フラグメントの量を測定するステップとを含む、項目 4 1 に記載の方法。

30

【 0 2 7 6 】

項目 4 3 . 検出抗体またはそのフラグメントが検出可能な標識をさらに含む、項目 4 2 に記載の方法。

【 0 2 7 7 】

項目 4 4 . 検出可能な標識がビオチンである、項目 4 3 に記載の方法。

【 0 2 7 8 】

項目 4 5 . 検出可能な標識がルテニウムキレート化合物である、項目 4 3 に記載の方法。

40

【 0 2 7 9 】

項目 4 6 . 捕捉抗体が3C11.G5または7B5.C4である、項目 3 7 ~ 4 1 のいずれか一項目に記載の方法。

【 0 2 8 0 】

項目 4 7 . 検出抗体が4B4.B11または7B5.C4である、項目 4 1 ~ 4 6 のいずれか一項目に記載の方法。

【 0 2 8 1 】

項目 4 8 . 捕捉抗体が7B5.C4であり、検出抗体が4B4.B11である、項目 4 6 または項目 4 7 に記載の方法。

【 0 2 8 2 】

50

項目 49. 寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 と同じペリオスチンエピトープに結合する單離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体。

【 0 2 8 3 】

項目 50. 寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 のペリオスチンへの結合を競合的に阻害する單離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体。 10

【 0 2 8 4 】

項目 51. 3つの重鎖相補性決定領域 (C D R) である V H C D R 1 、 V H C D R 2 、および V H C D R 3 を有する重鎖可変ドメイン (V H) と、3つの軽鎖 C D R である V L C D R 1 、 V L C D R 2 、および V L C D R 3 を有する軽鎖可変ドメイン (V L) とを含む、单離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体であって、单離抗体またはそのフラグメントの C D R が、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 の C D R と同一である、項目 49 または項目 50 に記載の单離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。 20

【 0 2 8 5 】

項目 52. 寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 の V H および V L と同一である V H および V L を含む、項目 49 または項目 51 に記載の单離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。 30

【 0 2 8 6 】

項目 53. 抗体フラグメントが、 F a b フラグメント、 F a b ' フラグメント、 F (a b ') 2 フラグメント、 F v フラグメント、または一本鎖抗体分子である、項目 49 ~ 52 のいずれか一項目に記載の单離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。

【 0 2 8 7 】

項目 54. 寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマ、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマ、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマからなる群から選択されるハイブリドーマ。 40

【 0 2 8 8 】

項目 55. 寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマ、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマ、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマからなる群から選択されるハイブリドーマを含む抗体產生細胞培養物。

【 0 2 8 9 】

項目 56. 項目 49 ~ 53 のいずれか一項目に記載の抗体もしくはそのフラグメント、または項目 54 に記載のハイブリドーマもしくは項目 55 に記載の細胞培養物により產生される抗体であって、抗体またはそのフラグメントがそれに融合した異種ポリペプチドを 50

さらに含む、抗体またはそのフラグメント。

【0290】

項目57. 異種ポリペプチドが、安定化ポリペプチド、タグ、標識、またはそれらの組合せである、項目56に記載の抗体またはそのフラグメント。

【0291】

項目58. 項目49～53、56、もしくは57のいずれか一項目に記載の抗体もしくはそのフラグメント、または項目54に記載のハイブリドーマもしくは項目55に記載の細胞培養物により產生される抗体であって、抗体またはそのフラグメントが異種部分にコンジュゲートされている、抗体またはそのフラグメント。

【0292】

10

項目59. 異種部分が、ペプチド、タンパク質、酵素、脂質、異種抗体もしくはそのフラグメント、検出可能な標識、またはポリエチレングリコール(PEG)の1つまたは複数を含む、項目58に記載の抗体またはそのフラグメント。

【0293】

項目60. 異種部分がビオチンまたはルテニウムキレート化合物を含む、項目59に記載の抗体またはそのフラグメント。

【0294】

項目61. 項目49～53もしくは56～60のいずれか一項目に記載の抗体もしくはそのフラグメント、または項目54に記載のハイブリドーマもしくは項目55に記載の細胞培養物により產生される抗体を含む組成物。

20

【0295】

項目62. 項目49～53もしくは56～60のいずれか一項目に記載の2つ以上の抗体もしくはそのフラグメントの組合せ、または項目54に記載のハイブリドーマもしくは項目55に記載の細胞培養物により產生される抗体を含む組成物。

【0296】

項目63. 試料中のペリオスチンを測定するためのキットであって、項目49～53もしくは56～60のいずれか一項目に記載の抗体もしくはそのフラグメントの1つもしくは複数、または項目54に記載のハイブリドーマもしくは項目55に記載の細胞培養物により產生される抗体を含む、キット。

【0297】

30

項目64. 固体支持体および検出試薬をさらに含む、項目63に記載のキット。

【0298】

項目65. 捕捉抗体またはそのフラグメントおよび検出抗体またはそのフラグメントを含む、項目63または項目64に記載のキット。

【0299】

項目66. 捕捉抗体が7B5.C4またはその抗原結合フラグメントであり、検出抗体が4B4.B11またはその抗原結合フラグメントである、項目63～65のいずれか一項目に記載のキット。

【0300】

項目67. 検出抗体が検出可能な標識を含む、項目63または項目67に記載のキット。

40

【0301】

項目68. 検出可能な標識がビオチンであり、検出試薬がストレプトアビシン-西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)コンジュゲートおよびHRPの比色定量用基質を含む、項目67に記載のキット。

【0302】

項目69. 検出可能な標識がルテニウムキレート化合物である、項目67に記載のキット。

【0303】

項目70. 1つまたは複数の試料中のペリオスチンレベルを検出するためのイムノアッ

50

セイであって、ヒペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、および 4 を認識する 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントの使用を含む、イムノアッセイ。

【 0 3 0 4 】

項目 7 1 . 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントが、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 と同じペリオスチンエピトープに結合する、項目 7 0 に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 0 5 】

項目 7 2 . 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントが、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 のペリオスチンへの結合を競合的に阻害する、項目 7 0 に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 0 6 】

項目 7 3 . 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントが、3 つの重鎖相補性決定領域 (C D R) である V H C D R 1 、 V H C D R 2 、および V H C D R 3 を有する重鎖可変ドメイン (V H) と、3 つの軽鎖 C D R である V L C D R 1 、 V L C D R 2 、および V L C D R 3 を有する軽鎖可変ドメイン (V L) とを含み、単離抗体またはその抗原結合フラグメントの C D R が、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 の C D R と同一である、項目 7 1 または項目 7 2 に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 0 7 】

項目 7 4 . 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントが、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 の V H および V L と同一の V H および V L を含む、項目 7 1 ~ 7 3 のいずれか一項目に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 0 8 】

項目 7 5 . アッセイが、固体支持体に結合された第 1 の抗ペリオスチン「捕捉」抗体またはその抗原結合フラグメントと、第 2 の抗ペリオスチン「検出」抗体またはその抗原結合フラグメントとを含むサンドイッチイムノアッセイである、項目 7 4 に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 0 9 】

項目 7 6 . 固体支持体に捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントを結合させるステップと、試料中に存在する場合、ペリオスチンを捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントに結合させるために十分な条件下で検査試料または対照試料を加えるステップと、捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントにすでに結合しているペリオスチンに結合させるために十分な条件下で、検出抗体またはその抗原結合フラグメントを加えるステップと、ペリオスチンに結合した検出抗体またはその抗原結合フラグメントの量を測定するステップと

10

20

30

40

50

を含む、項目 7 5 に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 1 0 】

項目 7 7 . 検出抗体またはその抗原結合フラグメントが検出可能な標識をさらに含む、項目 7 6 に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 1 1 】

項目 7 8 . 検出可能な標識がビオチンである、項目 7 7 に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 1 2 】

項目 7 9 . 検出可能な標識が、ルテニウムキレート化合物である、項目 7 7 に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 1 3 】

項目 8 0 . 捕捉抗体が 3 C 1 1 . G 5 または 7 B 5 . C 4 である、項目 7 5 ~ 7 9 のいずれか一項目に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 1 4 】

項目 8 1 . 検出抗体が 4 B 4 . B 1 1 または 7 B 5 . C 4 である、項目 7 5 ~ 8 0 のいずれか一項目に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 1 5 】

項目 8 2 . 捕捉抗体が 7 B 5 . C 4 であり、検出抗体が 4 B 4 . B 1 1 であるか、または捕捉抗体が 4 B 4 . B 1 1 であり、検出抗体が 7 B 5 . C 4 である、項目 7 5 ~ 8 1 のいずれか一項目に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 1 6 】

項目 8 3 . 患者が喘息患者であり、患者から採取された試料が血清を含み、かつ所定のペリオスチン閾値が少なくとも約 1 5 n g / m L である、項目 1 ~ 4 8 のいずれか一項目に記載の方法。

【 0 3 1 7 】

項目 8 4 . 所定のペリオスチン閾値が、約 1 5 n g / m L ~ 約 2 5 n g / m L の範囲である、項目 8 3 に記載の方法。

【 0 3 1 8 】

項目 8 5 . 所定のペリオスチン閾値が、少なくとも約 2 5 n g / m L である、項目 8 3 に記載の方法。

【 0 3 1 9 】

項目 8 6 . 患者が I P F 患者であり、患者から採取された試料が血清を含み、かつ所定のペリオスチン閾値が少なくとも約 4 0 n g / m L である、項目 1 ~ 4 8 のいずれか一項目に記載の方法。

【 0 3 2 0 】

項目 8 7 . 所定のペリオスチン閾値が、約 4 0 n g / m L ~ 約 6 0 n g / m L の範囲である、項目 8 6 に記載の方法。

【 0 3 2 1 】

項目 8 8 . 所定のペリオスチン閾値が、少なくとも約 6 0 n g / m L である、項目 8 6 に記載の方法。

【 0 3 2 2 】

項目 8 9 . 患者が I P F 患者であり、患者から採取された試料が肺組織抽出物を含み、かつ所定のペリオスチン閾値が少なくとも約 5 p g / m g 総タンパク質である、項目 1 ~ 4 8 のいずれか一項目に記載の方法。

【 0 3 2 3 】

項目 9 0 . 所定のペリオスチン閾値が、約 5 p g / m g 総タンパク質 ~ 約 2 5 m g / p g 総タンパク質の範囲である、項目 8 9 に記載の方法。

【 0 3 2 4 】

項目 9 1 . 所定のペリオスチン閾値が、少なくとも約 1 5 p g / m g 総タンパク質または少なくとも約 2 5 p g / m g 総タンパク質である、項目 8 9 に記載の方法。

【 0 3 2 5 】

10

20

30

40

50

項目 9 2 . 患者が U C 患者であり、患者から採取された試料が血清を含み、かつ所定のペリオスチン閾値が少なくとも約 2 0 n g / m L である、項目 1 ~ 4 8 のいずれか一項目に記載の方法。

【 0 3 2 6 】

項目 9 3 . 所定のペリオスチン閾値が、約 2 0 n g / m L ~ 約 4 0 n g / m L の範囲である、項目 9 2 に記載の方法。

【 0 3 2 7 】

項目 9 4 . 所定のペリオスチン閾値が、少なくとも約 4 0 n g / m L である、項目 9 2 に記載の方法。

【 0 3 2 8 】

項目 9 5 . I L - 1 3 媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合に、患者に I L - 1 3 アンタゴニストを投与するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1 、 2 、 3 、 4 、 7 、および 8 を認識する、 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法。

【 0 3 2 9 】

項目 9 6 . I L - 1 3 媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、患者に I L - 1 3 アンタゴニストを投与するステップであって、患者が、所定の閾値を超える、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有することにより処置の候補として特定され、かつ患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1 、 2 、 3 、 4 、 7 、および 8 を認識する、 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法。

【 0 3 3 0 】

項目 9 7 . 試料が患者から得られ、試料中のペリオスチンレベルの測定のために提出される、項目 9 5 または項目 9 6 に記載の方法。

【 0 3 3 1 】

項目 9 8 . I L - 1 3 媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、(a) 試料中の第 1 のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第 1 の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1 、 2 、 3 、 4 、 7 、および 8 を認識する、 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(b) 第 1 の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者に I L - 1 3 アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法。

【 0 3 3 2 】

項目 9 9 . I L - 1 3 媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、(a) 試料中の第 1 のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第 1 の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1 、 2 、 3 、 4 、 7 、および 8 を認識する、 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(b) 所定の閾値を超える、第 1 の試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有することにより処置の候補として特定された患者に I L - 1 3 アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法。

【 0 3 3 3 】

項目 1 0 0 . (c) 試料中の第 2 のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取

10

20

30

40

50

された第2の試料を提出するステップであって、患者の第2のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(d)第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料のペリオスチンレベルよりも高い場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を増加または維持するか、あるいは第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を維持または低減するステップとをさらに含む、項目98または項目99に記載の方法。

【0334】

10

項目101. IL-13媒介の疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、(a)IL-13媒介の疾患または障害を有する患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するステップであって、第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(b)第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えているかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇しているか否かを判定するステップと、(c)患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するように医療提供者に助言するステップとを含む、方法。

【0335】

20

項目102.(d)患者から得られた第2の試料中のペリオスチンレベルを測定するステップであって、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(e)第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中で測定されたペリオスチンレベルよりも高いか、ほぼ同程度か、または低いか否かを判定するステップと、(f)第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも高い場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を増加または維持するように、あるいは第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、患者に投与されるIL-13アンタゴニストの量または回数を維持または低減するように医療提供者に助言するステップとをさらに含む、項目101に記載の方法。

【0336】

30

項目103. IL-13媒介の疾患または障害を有する患者におけるIL-13アンタゴニストの治療レジメンの治療効力をモニターする方法であって、(a)IL-13媒介の疾患または障害を有する患者から得られた第1の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、それを測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(b)第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するか、または投与するように医療従事者に助言するステップと、(c)患者から得られた第2の試料中のペリオスチンレベルを測定するステップであって、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(d)第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中で測定されたペリオスチンレベルよりも高いか、ほぼ同程度か、または低い

40

50

か否かを判定するかまたはそれを示す結果を得るステップとを含み、第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低いかまたはほぼ同程度である場合、IL-13アンタゴニストの治療レジメンが有効とする、方法。

【0337】

項目104. 患者が、鑑別診断に従って、肺の疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患と診断されており、この鑑別診断がIL-13媒介の疾患または障害について検査することを含む、項目95～101のいずれか一項目に記載の方法。

【0338】

項目105. 鑑別診断が、患者のIgEレベルの測定、患者の好酸球数の測定、症状分析の実施、患者の吐き出された一酸化窒素(FeNO)の測定、ならびに患者の好酸球/リンパ球および好酸球/好中球(ELLEN)指数の決定、の1つまたは複数を含む、項目104に記載の方法。 10

【0339】

項目106. 肺の疾患または障害が、喘息、特発性肺線維症(IPF)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、もしくはそれらの2つ以上の組合せであるか、または炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎(UC)である、項目104または項目105に記載の方法。

【0340】

項目107. 肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合に、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法。 20

【0341】

項目108. 肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップであって、患者が、所定の閾値を超える、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有することにより処置の候補として特定され、かつ患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法。 30

【0342】

項目109. 肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、(a)試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(b)第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法。 40

【0343】

項目110. 肺の疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、(a)試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(b)第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL-13アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法。 50

b) 所定の閾値を超える、第1の試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有することにより処置の候補として特定された患者にIL - 13アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法。

【0344】

項目111. 慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合に、患者にIL - 13アンタゴニストを投与するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法。10

【0345】

項目112. 慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、患者にIL - 13アンタゴニストを投与するステップであって、患者が、所定の閾値を超える、患者から採取された試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有することにより処置の候補として特定され、かつ患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップを含む、方法。20

【0346】

項目113. 慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、(a) 試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(b) 第1の試料中の患者のペリオスチンレベルが、所定の閾値を超えるかまたは1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、患者にIL - 13アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法。30

【0347】

項目114. 慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者を処置する方法であって、(a) 試料中の第1のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第1の試料を提出するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(b) 所定の閾値を超える、第1の試料中のペリオスチンレベルを有することにより、または1つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇したペリオスチンレベルを有することにより処置の候補として特定された患者にIL - 13アンタゴニストを投与するステップとを含む、方法。40

【0348】

項目115. (c) 試料中の第2のペリオスチンレベルの測定のために、患者から採取された第2の試料を提出するステップであって、患者の第2のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(d) 第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも高いかほぼ同程度である場合、患者に投与されるIL - 13アンタゴニストの量または回数を増加または維持するステップ、あるいは第2の試料中の患者のペリオスチンレベルが第1の試料中のペリオスチンレベルよりも低い場合、患者に投与されるIL - 13アンタゴニストの量または回数を維持または低減するステップ50

とをさらに含む、項目 109、110、113、または 114 に記載の方法。

【0349】

項目 116. IL-13 アンタゴニストの治療レジメンを用いて、肺の疾患または障害と診断された患者を処置すべきか否かを判定する方法であって、(a) 肺の疾患または障害と診断された患者から得られた第 1 の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、またはそれを測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、4、7、および 8 を認識する、1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(b) 第 1 の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、IL-13 アンタゴニストの治療レジメンにより患者を処置するか、または患者を処置するように医療提供者に指示するステップとを含む、方法。
10

【0350】

項目 117. 肺の疾患または障害が、喘息、IPF、COPD、アレルギー性鼻炎、または慢性副鼻腔炎である、項目 107～110、112、115、または 116 のいずれか一項目に記載の方法。

【0351】

項目 118. IL-13 アンタゴニストの治療レジメンを用いて、慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者を処置すべきか否かを判定する方法であって、(a) 慢性炎症性皮膚疾患または障害と診断された患者から得られた第 1 の試料中のペリオスチンレベルを測定するか、またはそれを測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のペリオスチンレベルが、ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、4、7、および 8 を認識する、1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで測定される、ステップと、(b) 第 1 の試料中の患者のペリオスチンレベルが所定の閾値を超えるかまたは 1 つもしくは複数の対照試料中のペリオスチンレベルに対して上昇している場合、IL-13 アンタゴニストの治療レジメンにより患者を処置するか、または患者を処置するように医療提供者に指示するステップとを含む、方法。
20

【0352】

項目 119. 慢性炎症性皮膚疾患または障害が、アトピー性皮膚炎である、項目 111～115 のいずれか一項目に記載の方法。
30

【0353】

項目 120. IL-13 アンタゴニストが、抗 IL-13 抗体もしくはその抗原結合フラグメント、IL-13 突然変異タンパク質、IL-4 突然変異タンパク質、抗 IL-13 R 1 抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または抗 IL-4 R 抗体もしくはその抗原結合フラグメント、の 1 つまたは複数を含む、項目 95～119 のいずれか一項目に記載の方法。

【0354】

項目 121. 患者が、IL-13 アンタゴニストの投与前、投与期間、投与後のいずれかに、1 つまたは複数の追加の薬物で処置されている、項目 107～120 のいずれか一項目に記載の方法。
40

【0355】

項目 122. 1 つまたは複数の追加の薬物が、ステロイド、気管支拡張薬、またはそれらの組合せを含む、項目 121 に記載の方法。

【0356】

項目 123. ステロイドがフルチカゾンまたはブデソニドであり、気管支拡張薬がサルブタモールである、項目 122 に記載の方法。

【0357】

項目 124. 1 つまたは複数の追加の薬物が、吸入により、経口投与により、注射により、またはそれらの組合せにより投与される、項目 121～123 のいずれか一項目に記
50

載の方法。

【0358】

項目125. IL-13アンタゴニストが、抗IL-13抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目120に記載の方法。

【0359】

項目126. 抗体またはそのフラグメントが、トラロキヌマブと同じIL-13エピトープに結合するか、トラロキヌマブのIL-13への結合を競合的に阻害するか、またはその両方を行う、項目125に記載の方法。

【0360】

項目127. 抗体またはそのフラグメントが、トラロキヌマブまたはその抗原結合フラグメントである、項目125または項目126に記載の方法。 10

【0361】

項目128. 被験体から得られた試料中のペリオスチンレベルを測定する方法であって、1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するイムノアッセイで試料をアッセイするステップであって、抗ペリオスチン抗体が、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、ステップを含む、方法。

【0362】

項目129. 1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれが、寄託番号PTA-120210の下でAmerican Type Culture Collection (ATCC)に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体3C11.G5と同じペリオスチンエピトープに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体を含む、項目95~128のいずれか一項目に記載の方法。 20

【0363】

項目130. 1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれが、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体3C11.G5のペリオスチンへの結合を競合的に阻害する単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体を含む、項目95~129のいずれか一項目に記載の方法。 30

【0364】

項目131. 1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれが、3つの重鎖相補性決定領域(CDR)であるVHCDR1、VHCDR2、およびVHCDR3を有する重鎖可変ドメイン(VH)と、3つの軽鎖CDRであるVLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3を有する軽鎖可変ドメイン(VL)とを含む、単離抗体または抗原結合フラグメントもしくは誘導体であり、単離抗体またはその抗原結合フラグメントのCDRが、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体3C11.G5のCDRと同一である、項目129または項目130に記載の方法。 40

【0365】

項目132. 1つまたは複数の抗ペリオスチン抗体のそれぞれが、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリ 50

ドーマから產生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 の V H および V L と同一の V H および V L を含む单離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体である、項目 1 2 9 または項目 1 3 0 に記載の方法。

【 0 3 6 6 】

項目 1 3 3 . 抗体またはそのフラグメントが、それに融合した異種ポリペプチドをさらに含む、項目 1 2 9 ~ 1 3 2 のいずれか一項目に記載の方法。

【 0 3 6 7 】

項目 1 3 4 . 異種ポリペプチドが、安定化ポリペプチド、タグ、標識、またはそれらの組合せである、項目 1 3 3 に記載の方法。 10

【 0 3 6 8 】

項目 1 3 5 . 抗体またはそのフラグメントが異種部分にコンジュゲートされている、項目 1 2 9 ~ 1 3 4 のいずれか一項目に記載の方法。

【 0 3 6 9 】

項目 1 3 6 . 異種部分が、ペプチド、タンパク質、酵素、脂質、異種抗体もしくはそのフラグメント、検出可能な標識、またはポリエチレンギリコール (P E G) の 1 つまたは複数を含む、項目 1 3 5 に記載の方法。

【 0 3 7 0 】

項目 1 3 7 . 異種部分が、ビオチン、ルテニウムキレート化合物、またはアクリジニウムを含む、項目 1 3 5 に記載の方法。 20

【 0 3 7 1 】

項目 1 3 8 . 患者から採取された試料が、全血、血清、血漿、唾液、喀痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、または鼻茸の 1 つまたは複数を含む、項目 9 5 ~ 1 3 7 のいずれか一項目に記載の方法。

【 0 3 7 2 】

項目 1 3 9 . 1 つまたは複数の対照試料が、正常な健常個体；喘息、C O P D 、I P F 、アトピー性皮膚炎、もしくは U C の非 I L - 1 3 媒介のサブセットを有する患者；所定の標準量の单離ペリオスチン；またはそれらの組合せから得られる、項目 1 3 8 に記載の方法。

【 0 3 7 3 】

項目 1 4 0 . 正常な健常個体、または喘息、C O P D 、I P F 、アトピー性皮膚炎、もしくは U C の非 I L - 1 3 媒介のサブセットを有する患者から得られた 1 つまたは複数の試料が、全血、血清、血漿、唾液、喀痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、またはそれらの組合せの 1 つまたは複数を含み、対照試料が患者から採取された試料に対応する、項目 1 3 9 に記載の方法。 30

【 0 3 7 4 】

項目 1 4 1 . イムノアッセイが、固体支持体に結合された第 1 の抗ペリオスチン「捕捉」抗体またはその抗原結合フラグメントと、第 2 の抗ペリオスチン「検出」抗体またはその抗原結合フラグメントとを含むサンドイッチイムノアッセイを含む、項目 9 5 ~ 1 4 0 のいずれか一項目に記載の方法。 40

【 0 3 7 5 】

項目 1 4 2 . イムノアッセイが、(a) 固体支持体に捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントを結合させるステップと、(b) 試料中に存在する場合、ペリオスチンを捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントに結合させるために十分な条件下で患者試料または対照試料を加えるステップと、(c) 捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントにすでに結合しているペリオスチンに結合させるために十分な条件下で、検出抗体またはその抗原結合フラグメントを加えるステップと、(d) ペリオスチンに結合した検出抗体またはその抗原結合フラグメントの量を測定するステップとを含む、項目 1 4 1 に記載の方法。

【 0 3 7 6 】

項目 1 4 3 . 検出抗体またはそのフラグメントが検出可能な標識をさらに含む、項目 1 50

42に記載の方法。

【0377】

項目144. 検出可能な標識がビオチンである、項目143に記載の方法。

【0378】

項目145. 検出可能な標識がルテニウムキレート化合物である、項目143に記載の方法。

【0379】

項目146. 検出可能な標識がアクリジニウムを含む、項目143に記載の方法。

【0380】

項目147. 捕捉抗体が3C11.G5または7B5.C4である、項目141～14
10
6のいずれか一項目に記載の方法。

【0381】

項目148. 検出抗体が4B4.B11または7B5.C4である、項目141～14
7のいずれか一項目に記載の方法。

【0382】

項目149. 捕捉抗体が7B5.C4であり、検出抗体が4B4.B11である、項目
147または項目148に記載の方法。

【0383】

項目150. 試料中のペリオスチンレベルを測定するためのキットであって、(a) 寄
託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生される
モノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄
託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番
号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノ
クローナル抗体3C11.G5と同じペリオスチンエピトープに結合する単離抗体または
その抗原結合フラグメントもしくは誘導体；(b) 寄託番号PTA-120210の下で
ATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体4B4.B11
、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生さ
れるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でAT
CCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体3C11.G5のペ
リオスチンへの結合を競合的に阻害する単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしく
は誘導体；(c) 3つの重鎖相補性決定領域(CDR)であるVHCDR1、VHCDR
2、およびVHCDR3を有する重鎖可変ドメイン(VH)と、3つの軽鎖CDRである
VLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3を有する軽鎖可変ドメイン(VL)と
を含む、(a)または(b)に列挙された単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしく
は誘導体であって、単離抗体またはそのフラグメントのCDRが、寄託番号PTA-1
20210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体
4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリ
ドーマから產生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120
209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体3
C11.G5のCDRと同一である、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは
誘導体；(d) 寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドー
マから產生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の
下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体7B5.C
4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから
產生されるモノクローナル抗体3C11.G5のVHおよびVLと同一であるVHおよ
びVLを含む、(a)または(b)に列挙された単離抗体またはその抗原結合フラグメン
トもしくは誘導体；(e) 寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドー
マ、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマからなる
群から選択されるハイブリドーマにより產生される単離抗体またはその抗原結合フラグメ
10
20
30
40
50

ントもしくは誘導体；(f)抗体フラグメントが、F_abフラグメント、F_ab'フラグメント、F(a**b'**)₂フラグメント、Fvフラグメント、または一本鎖抗体分子である、(a)～(e)に列挙された単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体；(g)(a)～(f)のいずれか1つに列挙された単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体であって、安定化ポリペプチド、タグ、標識、またはそれらの組合せを含む、それらに融合した異種ポリペプチドをさらに含む、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体；および(h)ペプチド、タンパク質、酵素、脂質、異種抗体もしくはそのフラグメント、検出可能な標識、またはポリエチレングリコール(PEG)の1つまたは複数を含む異種部分にコンジュゲートした(a)～(f)のいずれか1つに列挙された単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体、の1つまたは複数を含む、キット。

【0384】

項目151. 固体支持体および検出試薬をさらに含む、項目150に記載のキット。

【0385】

項目152. 捕捉抗体またはそのフラグメントおよび検出抗体またはそのフラグメントを含む、項目150または項目151に記載のキット。

【0386】

項目153. 捕捉抗体が7B5.C4またはその抗原結合フラグメントであり、検出抗体が4B4.B11またはその抗原結合フラグメントである、項目150～152のいずれか一項目に記載のキット。

【0387】

項目154. 検出抗体が検出可能な標識を含む、項目152または項目153に記載のキット。

【0388】

項目155. 検出可能な標識がアクリジニウムを含む、項目154に記載のキット。

【0389】

項目156. 検出可能な標識がビオチンであり、検出試薬がストレプトアビシン-西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)コンジュゲートおよびHRPの比色定量用基質を含む、項目154に記載のキット。

【0390】

項目157. 検出可能な標識ガルテニウムキレート化合物である、項目154に記載のキット。

【0391】

項目158. 1つまたは複数の試料中のペリオスチンレベルを検出するためのイムノアッセイであって、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントの使用を含む、イムノアッセイ。

【0392】

項目159. 1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントが、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体3C11.G5と同じペリオスチンエピトープに結合する、項目158に記載のイムノアッセイ。

【0393】

項目160. 1つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントが、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または

10

20

30

40

50

寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 のペリオスチンへの結合を競合的に阻害する、項目 1 5 8 に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 9 4 】

項目 1 6 1 . 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントが、3 つの重鎖相補性決定領域 (C D R) である V H C D R 1 、 V H C D R 2 、および V H C D R 3 を有する重鎖可変ドメイン (V H) と、3 つの軽鎖 C D R である V L C D R 1 、 V L C D R 2 、および V L C D R 3 を有する軽鎖可変ドメイン (V L) とを含み、単離抗体またはその抗原結合フラグメントの C D R が、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 の C D R と同一である、項目 1 5 9 または項目 1 6 0 に記載のイムノアッセイ。

10

【 0 3 9 5 】

項目 1 6 2 . 1 つもしくは複数の抗ペリオスチン抗体またはその抗原結合フラグメントが、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 0 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 4 B 4 . B 1 1 、寄託番号 P T A - 1 2 0 2 1 1 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 7 B 5 . C 4 、または寄託番号 P T A - 1 2 0 2 0 9 の下で A T C C に寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体 3 C 1 1 . G 5 の V H および V L と同一の V H および V L を含む、項目 1 5 9 ~ 1 6 1 のいずれか一項目に記載のイムノアッセイ。

20

【 0 3 9 6 】

項目 1 6 3 . アッセイが、固体支持体に結合された第 1 の抗ペリオスチン「捕捉」抗体またはその抗原結合フラグメントと、第 2 の抗ペリオスチン「検出」抗体またはその抗原結合フラグメントとを含むサンドイッチイムノアッセイである、項目 1 6 2 に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 9 7 】

項目 1 6 4 . (a) 固体支持体に捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントを結合させるステップと、(b) 試料中に存在する場合、ペリオスチンを捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントに結合させるために十分な条件下で検査試料または対照試料を加えるステップと、(c) 捕捉抗体またはその抗原結合フラグメントにすでに結合しているペリオスチンに結合させるために十分な条件下で、検出抗体またはその抗原結合フラグメントを加えるステップと、(d) ペリオスチンに結合した検出抗体またはその抗原結合フラグメントの量を測定するステップとを含む、項目 1 6 3 に記載のイムノアッセイ。

30

【 0 3 9 8 】

項目 1 6 5 . 検出抗体またはその抗原結合フラグメントが検出可能な標識をさらに含む、項目 1 6 4 に記載のイムノアッセイ。

【 0 3 9 9 】

項目 1 6 6 . 検出可能な標識がビオチンである、項目 1 6 5 に記載のイムノアッセイ。

40

【 0 4 0 0 】

項目 1 6 7 . 検出可能な標識が、ルテニウムキレート化合物またはアクリジニウムである、項目 1 6 5 に記載のイムノアッセイ。

【 0 4 0 1 】

項目 1 6 8 . 捕捉抗体が 3 C 1 1 . G 5 または 7 B 5 . C 4 である、項目 1 6 3 ~ 1 6 7 のいずれか一項目に記載のイムノアッセイ。

【 0 4 0 2 】

項目 1 6 9 . 検出抗体が 4 B 4 . B 1 1 または 7 B 5 . C 4 である、項目 1 6 3 ~ 1 6 8 のいずれか一項目に記載のイムノアッセイ。

【 0 4 0 3 】

50

項目 170 . 捕捉抗体が 7B5 . C4 であり、検出抗体が 4B4 . B11 であるか、または捕捉抗体が 4B4 . B11 であり、検出抗体が 7B5 . C4 である、項目 163 ~ 169 のいずれか一項目に記載のイムノアッセイ。

【0404】

項目 171 . 患者が喘息患者であり、患者から採取された試料が血清を含み、かつ所定のペリオスチン閾値が少なくとも約 15 ng / mL である、項目 95 ~ 149 のいずれか一項目に記載の方法。

【0405】

項目 172 . 所定のペリオスチン閾値が、約 15 ng / mL ~ 約 25 ng / mL の範囲である、項目 171 に記載の方法。 10

【0406】

項目 173 . 所定のペリオスチン閾値が、少なくとも約 25 ng / mL である、項目 171 に記載の方法。

【0407】

項目 174 . 所定のペリオスチン閾値が、少なくとも約 16 . 44 ng / mL である、項目 171 または 172 に記載の方法。

【0408】

項目 175 . 患者が I P F 患者であり、患者から採取された試料が血清を含み、かつ所定のペリオスチン閾値が少なくとも約 40 ng / mL である、項目 95 ~ 149 のいずれか一項目に記載の方法。 20

【0409】

項目 176 . 所定のペリオスチン閾値が、約 40 ng / mL ~ 約 60 ng / mL の範囲である、項目 175 に記載の方法。

【0410】

項目 177 . 所定のペリオスチン閾値が、少なくとも約 60 ng / mL である、項目 175 に記載の方法。

【0411】

項目 178 . 患者が I P F 患者であり、患者から採取された試料が肺組織抽出物を含み、かつ所定のペリオスチン閾値が少なくとも約 5 pg / mg 総タンパク質である、項目 95 ~ 149 のいずれか一項目に記載の方法。 30

【0412】

項目 179 . 所定のペリオスチン閾値が、約 5 pg / mg 総タンパク質 ~ 約 25 mg / pg 総タンパク質の範囲である、項目 178 に記載の方法。

【0413】

項目 180 . 所定のペリオスチン閾値が、少なくとも約 15 pg / mg 総タンパク質または少なくとも約 25 pg / mg 総タンパク質である、項目 178 に記載の方法。

【0414】

項目 181 . 患者が U C 患者であり、患者から採取された試料が血清を含み、かつ所定のペリオスチン閾値が少なくとも約 20 ng / mL である、項目 95 ~ 149 のいずれか一項目に記載の方法。 40

【0415】

項目 182 . 所定のペリオスチン閾値が、約 20 ng / mL ~ 約 40 ng / mL の範囲である、項目 181 に記載の方法。

【0416】

項目 183 . 所定のペリオスチン閾値が、少なくとも約 40 ng / mL である、項目 181 に記載の方法。

【0417】

項目 184 . 患者がアトピー性皮膚炎患者であり、患者から採取された試料が血清である、項目 95 ~ 149 のいずれか一項目に記載の方法。

【0418】

10

20

30

40

50

項目 185 . 検査試料中のペリオスチンレベルを測定するための方法であって、この方法が、(a) 検査試料を少なくとも1つの捕捉抗体と接触させるステップであって、この捕捉抗体がペリオスチンまたはペリオスチンのフラグメント上のエピトープに結合して、捕捉抗体 - ペリオスチン抗原複合体を形成する、ステップと、(b) 捕捉抗体 - ペリオスチン抗原複合体を、検出可能な標識を含む少なくとも1つの検出抗体と接触させるステップであって、この検出抗体が、捕捉抗体により結合されていないペリオスチン上のエピトープに結合し、捕捉抗体 - ペリオスチン抗原 - 検出抗体複合体を形成する、ステップと、(c) (b) で形成された捕捉抗体 - ペリオスチン抗原 - 検出抗体複合体中の検出可能な標識により生成するシグナルに基づいて検査試料中のペリオスチン濃度を決定するステップとを含み、少なくとも1つの捕捉抗体が、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体を含み、少なくとも1つの検出抗体が、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体を含み、かつ少なくとも1つの捕捉抗体が少なくとも1つの検出抗体とは異なる、方法。

【0419】

項目 186 . ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、4、7、および8を認識する、単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体が、単離抗体またはそのフラグメントのCDRが、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体3C11.G5のCDRと同一である、3つの重鎖相補性決定領域(CDR)であるVHCDR1、VHCDR2、およびVHCDR3を有する重鎖可変ドメイン(VH)と、3つの軽鎖CDRであるVLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3を有する軽鎖可変ドメイン(VL);寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから產生されるモノクローナル抗体3C11.G5のVHおよびVLと同一のVHおよびVL;あるいは寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマ、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマ、寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマからなる群から選択されたハイブリドーマにより產生される抗体を含む、項目185に記載の方法。

【0420】

項目 187 . 検査試料中のペリオスチン濃度の直接的または間接的な指標として、検出可能な標識により生成されるシグナルを、対照または検量用試料中のペリオスチン濃度の直接的または間接的な指標として生成されるシグナルと比較するステップをさらに含む、項目185または186に記載の方法。

【0421】

項目 188 . 検査試料中のペリオスチン濃度を使用して、被験体がIL-13媒介の疾患または障害を有するかまたはそれを発症するリスクがあるか否かを判定または評価する、項目187に記載の方法。

【0422】

項目 189 . 対照または検量用試料中のペリオスチン濃度に比較して、ペリオスチン濃度が増加すると、被験体がIL-13媒介の疾患または障害を有することを示す、項目188に記載の方法。

【0423】

項目 190 . IL-13媒介の疾患または障害が、喘息、特発性肺線維症(IPF)、

10

20

30

40

50

慢性閉塞性肺疾患（COPD）、潰瘍性大腸炎（UC）、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、または慢性副鼻腔炎である、項目189に記載の方法。

【0424】

項目191. 寄託番号PTA-120210の下でAmerican Type Culture Collection (ATCC)に寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体3C11.G5と同じペリオスチンエピトープに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体。

10

【0425】

項目192. 寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体3C11.G5のペリオスチンへの結合を競合的に阻害する単離抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体。

【0426】

項目193. 3つの重鎖相補性決定領域（CDR）であるVHCDR、VHCDR2、およびVHCDR3を有する重鎖可変ドメイン（VH）と、3つの軽鎖CDRであるVLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3を有する軽鎖可変ドメイン（VL）とを含み、単離抗体またはそのフラグメントのCDRが、寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体3C11.G5のCDRと同一である、項目191または項目192に記載の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。

20

【0427】

項目194. 寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体4B4.B11、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体7B5.C4、または寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体3C11.G5のVHおよびVLと同一であるVHおよびVLを含む、項目191または項目193に記載の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。

30

【0428】

項目195. 寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマ、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマ、寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマ、およびそれらの組合せからなる群から選択されるハイブリドーマ。

40

【0429】

項目196. 項目195に記載のハイブリドーマにより産生される単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。

【0430】

項目197. 寄託番号PTA-120210の下でATCCに寄託されたハイブリドーマ、寄託番号PTA-120211の下でATCCに寄託されたハイブリドーマ、寄託番号PTA-120209の下でATCCに寄託されたハイブリドーマ、およびそれらの組合せからなる群から選択されるハイブリドーマを含む抗体産生細胞培養物。

【0431】

50

項目 198 . 項目 197 に記載の抗体産生細胞培養物により產生される単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。

【 0 4 3 2 】

項目 199 . ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1 、 2 、 3 、 4 、 7 、および 8 を認識する、項目 191 ~ 194 、 196 、または 198 のいずれか一項目に記載の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。

【 0 4 3 3 】

項目 200 . 抗体フラグメントが、 F a b フラグメント、 F a b ' フラグメント、 F (a b ') 2 フラグメント、 F v フラグメント、または一本鎖抗体分子である、項目 191 ~ 194 、 196 、 198 、または 199 のいずれか一項目に記載の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。 10

【 0 4 3 4 】

項目 201 . 抗体またはそのフラグメントがそれに融合した異種ポリペプチドをさらに含む、項目 191 ~ 194 、 196 、または 198 ~ 200 のいずれか一項目に記載の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。

【 0 4 3 5 】

項目 202 . 異種ポリペプチドが、安定化ポリペプチド、タグ、標識、またはそれらの組合せである、項目 201 に記載の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。

【 0 4 3 6 】

項目 203 . 抗体またはそのフラグメントが異種部分にコンジュゲートされている、項目 191 ~ 194 、 196 、または 198 ~ 202 のいずれか一項目に記載の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。 20

【 0 4 3 7 】

項目 204 . 異種部分が、ペプチド、タンパク質、酵素、脂質、異種抗体もしくはそのフラグメント、検出可能な標識、またはポリエチレンギリコール (P E G) の 1 つまたは複数を含む、項目 203 に記載の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体。

【 0 4 3 8 】

項目 205 . 異種部分が、ビオチンまたはルテニウムキレート化合物またはアクリジニウムを含む、項目 204 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【 0 4 3 9 】

項目 206 . 項目 191 ~ 194 、 196 、または 198 ~ 205 のいずれか一項目に記載の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体を含む組成物。 30

【 0 4 4 0 】

項目 207 . 項目 191 ~ 194 、 196 、または 198 ~ 206 のいずれか一項目に記載の 2 つ以上の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体の組合せを含む組成物。

【 0 4 4 1 】

項目 208 . 項目 191 ~ 194 、 196 、または 198 ~ 207 のいずれか一項目に記載の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体の抗原結合部分。

【 0 4 4 2 】

項目 209 . 項目 191 ~ 194 、 196 、または 198 ~ 208 のいずれか一項目に記載の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体をコードする単離核酸。 40

【 0 4 4 3 】

項目 210 . 項目 209 に記載の単離核酸を含むベクター。

【 0 4 4 4 】

項目 211 . 項目 210 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【 0 4 4 5 】

項目 212 . 宿主細胞が原核細胞である、項目 211 に記載の宿主細胞。

【 0 4 4 6 】

項目 213 . 宿主細胞が大腸菌 (E . c o l i) である、項目 212 に記載の宿主細胞 50

。

【0447】

項目214.宿主細胞が真核細胞である、項目211に記載の宿主細胞。

【0448】

項目215.真核細胞が、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞、および真菌細胞からなる群から選択される、項目214に記載の宿主細胞。

【0449】

項目216.動物細胞が、哺乳類細胞、鳥類細胞、および昆虫細胞からなる群から選択される、項目215に記載の宿主細胞。

【0450】

項目217.真核細胞が、CHO細胞、COS細胞、NS0細胞、または酵母細胞である、項目214に記載の宿主細胞。

【0451】

項目218.項目191～194、196、または198～208のいずれか一項目に記載の単離抗体またはそのフラグメントもしくは誘導体、項目209に記載の単離核酸、項目210に記載のベクター、あるいは項目211～217のいずれか一項目に記載の宿主細胞を含むキット。

10

【図1A】

ペリオステン1 MIPFLPMFVLLLILIVNPINANNNHYDIXLASSRFRGRDQGQPFNVCALQIILTGTKKTFSTC 60
 ペリオステン2 MIPFLPMFVLLLILIVNPINANNNHYDIXLASSRFRGRDQGQPFNVCALQIILTGTKKTFSTC 60
 ペリオステン3 MIPFLPMFVLLLILIVNPINANNNHYDIXLASSRFRGRDQGQPFNVCALQIILTGTKKTFSTC 60
 ペリオステン4 MIPFLPMFVLLLILIVNPINANNNHYDIXLASSRFRGRDQGQPFNVCALQIILTGTKKTFSTC 60
 N末端 *****

ペリオステン1 KINYYKSIQIGGNTTLYVECCPGYGMEMZQGRNVLRIDHNYGTRIGVATTTQRQYSDAS 120
 ペリオステン2 KINYYKSIQIGGNTTLYVECCPGYGMEMZQGRNVLRIDHNYGTRIGVATTTQRQYSDAS 120
 ペリオステン3 KINYYKSIQIGGNTTLYVECCPGYGMEMZQGRNVLRIDHNYGTRIGVATTTQRQYSDAS 120
 ペリオステン4 KINYYKSIQIGGNTTLYVECCPGYGMEMZQGRNVLRIDHNYGTRIGVATTTQRQYSDAS 120
 N末端 *****

ペリオステン1 KLEEIEGGGSFTYFAPPSMEAWINLDSDIPRGLERAVNVVELLNLALSHMINRMLTKDLK 180
 ペリオステン2 KLEEIEGGGSFTYFAPPSMEAWINLDSDIPRGLERAVNVVELLNLALSHMINRMLTKDLK 180
 ペリオステン3 KLEEIEGGGSFTYFAPPSMEAWINLDSDIPRGLERAVNVVELLNLALSHMINRMLTKDLK 180
 ペリオステン4 KLEEIEGGGSFTYFAPPSMEAWINLDSDIPRGLERAVNVVELLNLALSHMINRMLTKDLK 180
 N末端 *****

ペリオステン1 NGNITPENNLLNLGLFIDHNFNGVVTTCNCARIIHGNCIATATGTVVHVIRDVTLTGQSISQDF 240
 ペリオステン2 NGNITPENNLLNLGLFIDHNFNGVVTTCNCARIIHGNCIATATGTVVHVIRDVTLTGQSISQDF 240
 ペリオステン3 NGNITPENNLLNLGLFIDHNFNGVVTTCNCARIIHGNCIATATGTVVHVIRDVTLTGQSISQDF 240
 ペリオステン4 NGNITPENNLLNLGLFIDHNFNGVVTTCNCARIIHGNCIATATGTVVHVIRDVTLTGQSISQDF 240
 N末端 *****

ペリオステン1 IEREDDLGJFRAAATPFILEALGRD3HTFLFAPIETNEFKLPFPTQLERIMGKXPERAL 300
 ペリオステン2 IEREDDLGJFRAAATPFILEALGRD3HTFLFAPIETNEFKLPFPTQLERIMGKXPERAL 300
 ペリオステン3 IEREDDLGJFRAAATPFILEALGRD3HTFLFAPIETNEFKLPFPTQLERIMGKXPERAL 300
 ペリオステン4 IEREDDLGJFRAAATPFILEALGRD3HTFLFAPIETNEFKLPFPTQLERIMGKXPERAL 300
 N末端 *****

ペリオステン1 MKVHILATLQCESIMGGAVFETLEGNTEIICGCGSITVINGMNDKGKTYTENNGVHL 360
 ペリオステン2 MKVHILATLQCESIMGGAVFETLEGNTEIICGCGSITVINGMNDKGKTYTENNGVHL 360
 ペリオステン3 MKVHILATLQCESIMGGAVFETLEGNTEIICGCGSITVINGMNDKGKTYTENNGVHL 360
 ペリオステン4 MKVHILATLQCESIMGGAVFETLEGNTEIICGCGSITVINGMNDKGKTYTENNGVHL 360
 N末端 *****

ペリオステン1 IDQVLIPDGAQKVIELAGKQGTTPTLVAQGLASALPKEGYTLLAFPVNAFSDTFLSM 420
 ペリオステン2 IDQVLIPDGAQKVIELAGKQGTTPTLVAQGLASALPKEGYTLLAFPVNAFSDTFLSM 420
 ペリオステン3 IDQVLIPDGAQKVIELAGKQGTTPTLVAQGLASALPKEGYTLLAFPVNAFSDTFLSM 420
 ペリオステン4 IDQVLIPDGAQKVIELAGKQGTTPTLVAQGLASALPKEGYTLLAFPVNAFSDTFLSM 420
 N末端 *****

【図1B】

ペリオステン1 DQRLLKLILQNHNLKLVKVGVLNELYNGQILETIGGQLRLRVFVYRTAVCIENSOMEKGSKQG 480
 ペリオステン2 DQRLLKLILQNHNLKLVKVGVLNELYNGQILETIGGQLRLRVFVYRTAVCIENSOMEKGSKQG 480
 ペリオステン3 DQRLLKLILQNHNLKLVKVGVLNELYNGQILETIGGQLRLRVFVYRTAVCIENSOMEKGSKQG 480
 ペリオステン4 DQRLLKLILQNHNLKLVKVGVLNELYNGQILETIGGQLRLRVFVYRTAVCIENSOMEKGSKQG 480
 N末端 *****

ペリオステン1 PNSAINTIFREIIKPAEKSLSLHEZKQDRIFETTFLSLSLSEADLKLKELATQPQDWTLVETNDA 540
 ペリオステン2 PNSAINTIFREIIKPAEKSLSLHEZKQDRIFETTFLSLSLSEADLKLKELATQPQDWTLVETNDA 540
 ペリオステン3 PNSAINTIFREIIKPAEKSLSLHEZKQDRIFETTFLSLSLSEADLKLKELATQPQDWTLVETNDA 540
 ペリオステン4 PNSAINTIFREIIKPAEKSLSLHEZKQDRIFETTFLSLSLSEADLKLKELATQPQDWTLVETNDA 540
 N末端 *****

ペリオステン1 FKGMTSSEKEILILTRPNQNLQNTTLYHPPGNGKQFEGPQTTHNLTQKQSKILPKEVND 600
 ペリオステン2 FKGMTSSEKEILILTRPNQNLQNTTLYHPPGNGKQFEGPQTTHNLTQKQSKILPKEVND 600
 ペリオステン3 FKGMTSSEKEILILTRPNQNLQNTTLYHPPGNGKQFEGPQTTHNLTQKQSKILPKEVND 600
 ペリオステン4 FKGMTSSEKEILILTRPNQNLQNTTLYHPPGNGKQFEGPQTTHNLTQKQSKILPKEVND 600
 N末端 *****

ペリオステン1 TLLVNLKSKESDINNTNGVYIHWVDKLLYPNDTPVGNQDQLETLINKLKLKYIQLKFVRGST 660
 ペリオステン2 TLLVNLKSKESDINNTNGVYIHWVDKLLYPNDTPVGNQDQLETLINKLKLKYIQLKFVRGST 660
 ペリオステン3 TLLVNLKSKESDINNTNGVYIHWVDKLLYPNDTPVGNQDQLETLINKLKLKYIQLKFVRGST 660
 ペリオステン4 TLLVNLKSKESDINNTNGVYIHWVDKLLYPNDTPVGNQDQLETLINKLKLKYIQLKFVRGST 660
 N末端 *****

ペリオステン1 FKEIIPVTVYK-----PTLKVKIEGEPEFRLKKEGETY 729
 ペリオステン2 FKEIIPVTVYK-----PTLKVKIEGEPEFRLKKEGETY 670
 ペリオステン3 FKEIIPVTVYK-----PTLKVKIEGEPEFRLKKEGETY 693
 ペリオステン4 FKEIIPVTVYK-----PTLKVKIEGEPEFRLKKEGETY 670
 N末端 *****

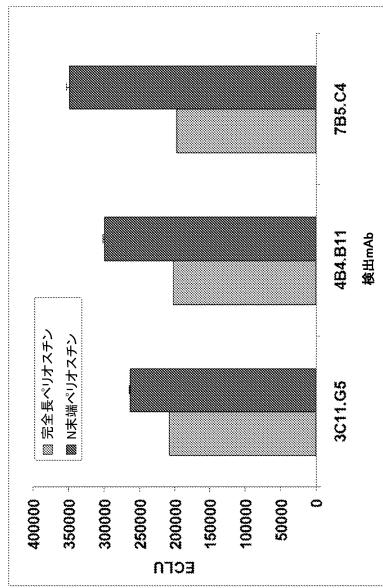
ペリオステン1 TEVINGEFTIICKYTKIIDGVPVETEIKETPKSEKIIIRPEIKEYTKISTOGGETETLKL 790
 -----PIIKEYTKIIDGVPVETEIKETPKSEKIIIRPEIKEYTRISTOGGETETLKL 723
 PEVINGEFTIICKYTKIIDGVPVETEIKETPKSEKIIIRPEIKEYTRISTOGGETETLKL 783
 -----PIIKEYTKIIDGVPVETEIKETPKSEKIIIRPEIKEYTRISTOGGETETLKL 723
 QED-----GGGGHHHHHH-----659

QEEVTVVKFKEGGDGHLFEDKEIKFLQLQGDTFVVKLQANKVKQSGKRLREGRSQ 836
 QEEVTVVKFKEGGDGHLFEDKEIKFLQLQGDTFVVKLQANKVKQSGFPLPREGRSQ 779
 QED-----TPEVRLQANEKTVQSGFPLPREGRSQ 781
 QED-----TPVVKLQANKVKQSGFPLPREGRSQ 751

図1A

図1B

【図2-1】



【図2-2】

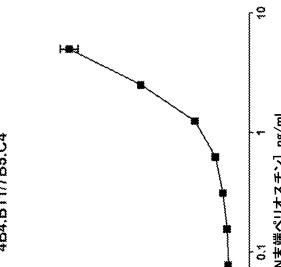
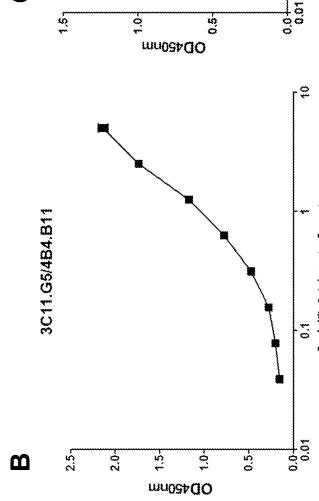
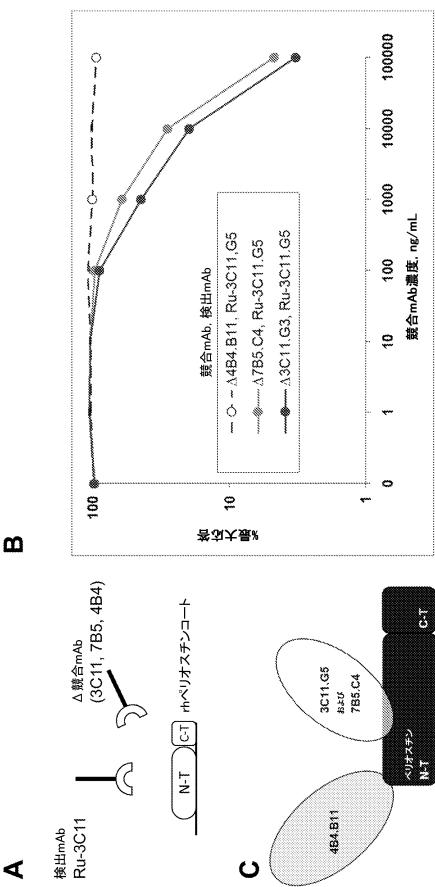


図2Bおよび図2C

図2A



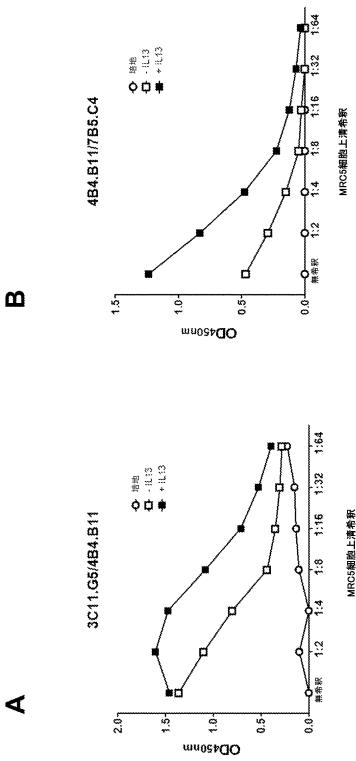
【図3】



7B5.C4および3C11.G5抗体は、競合阻害剤である。

図3Aおよび図3B

【図4】



【図5A】

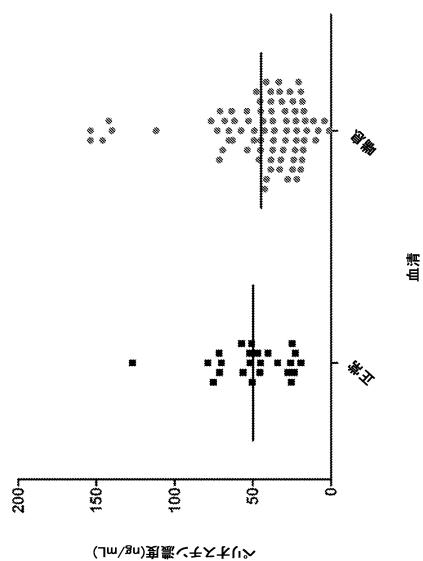


図5A

【図5B】

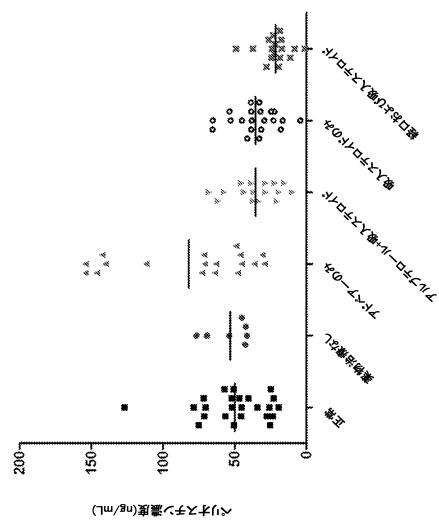


図5B

【図6】

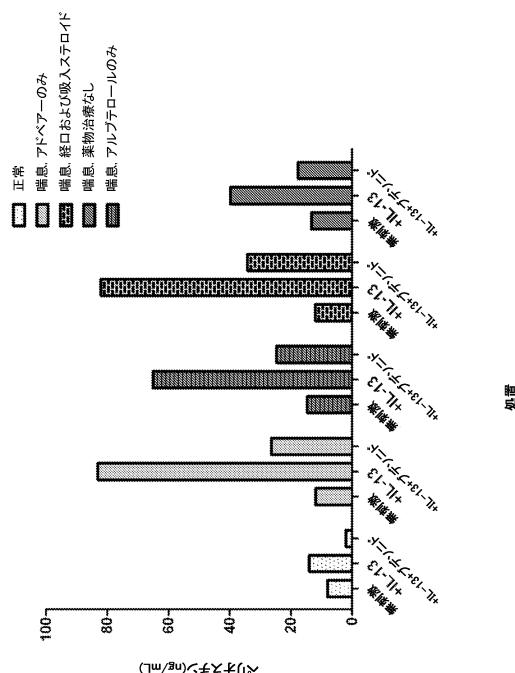


図6

【図7-1】

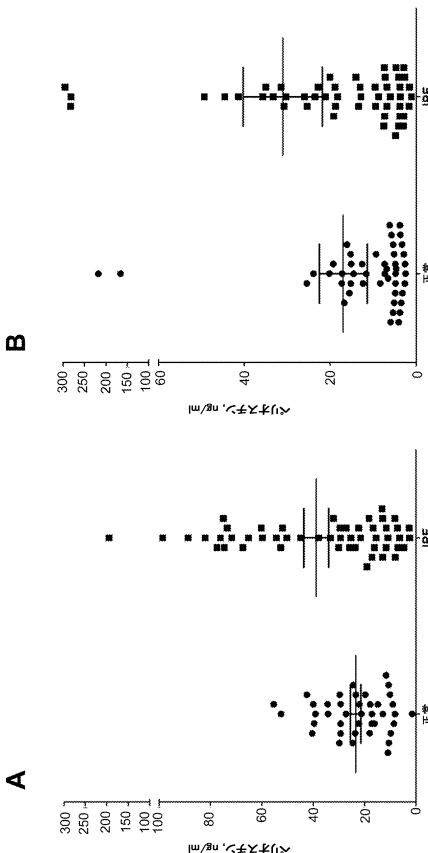
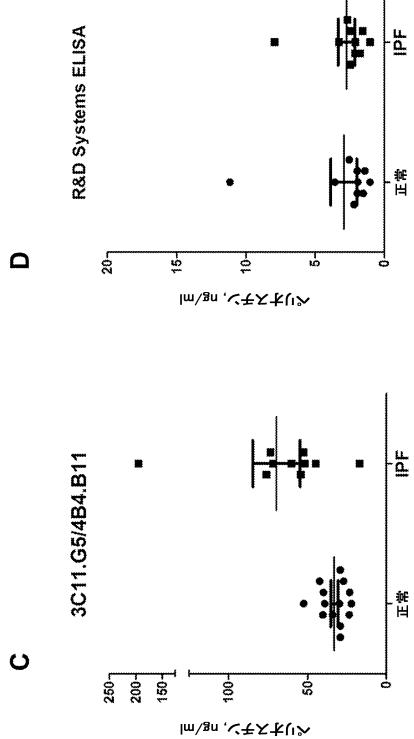


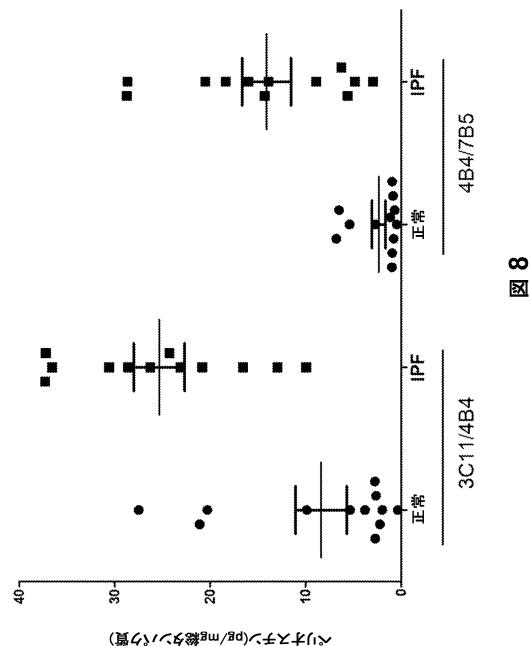
図7Aおよび図7B

【図 7 - 2】



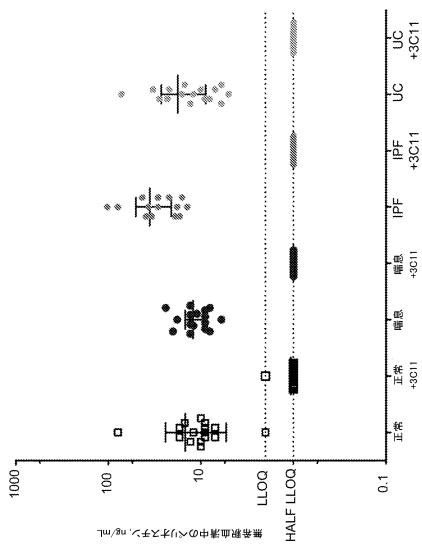
【図 7C および図 7D】

【図 8】



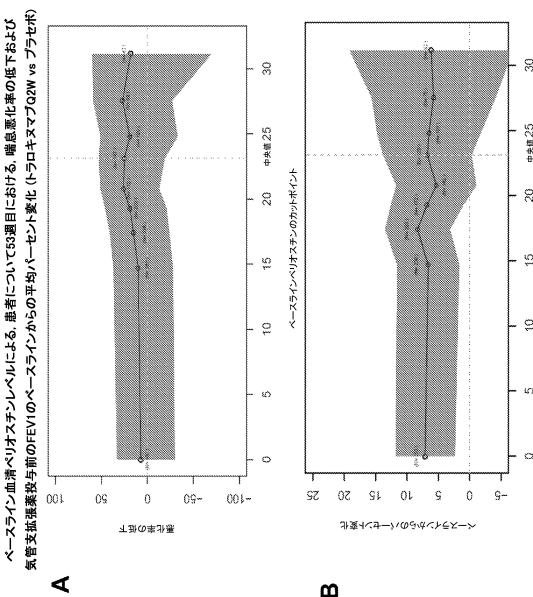
【図 8】

【図 9】



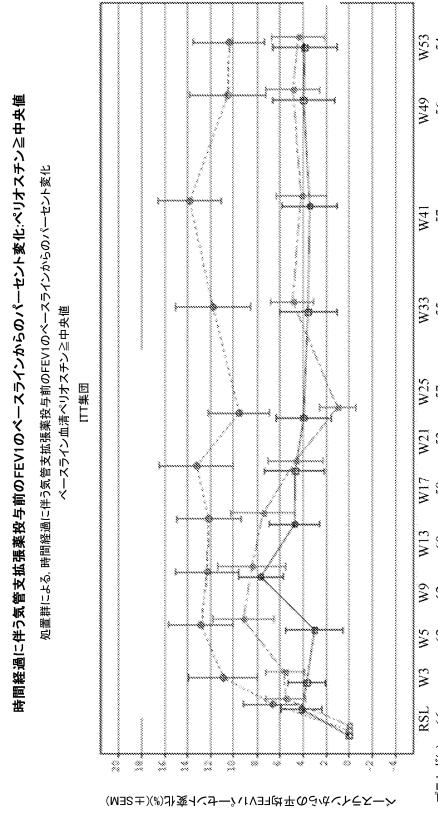
【図 9】

【図 10】

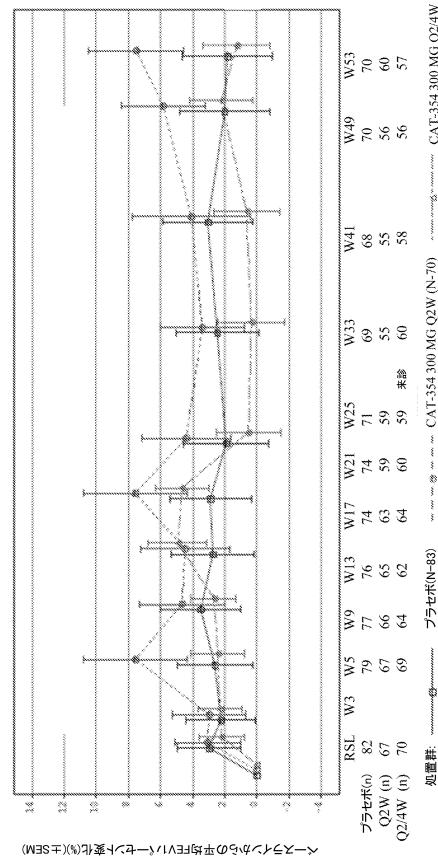


【図 10A および図 10B】

【図 11A】



【図 11B】



【図 12】

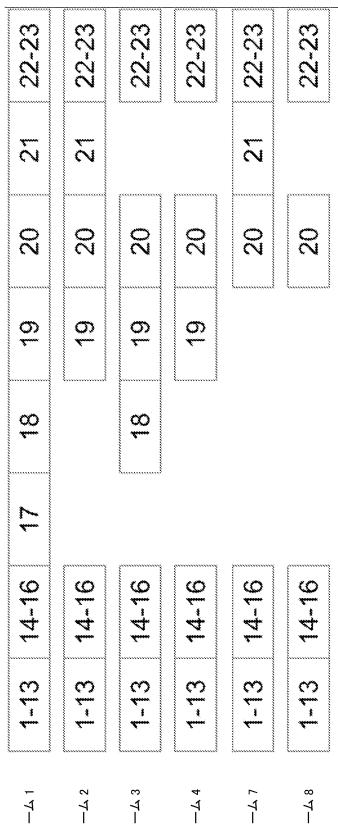


図 12

【図 13】

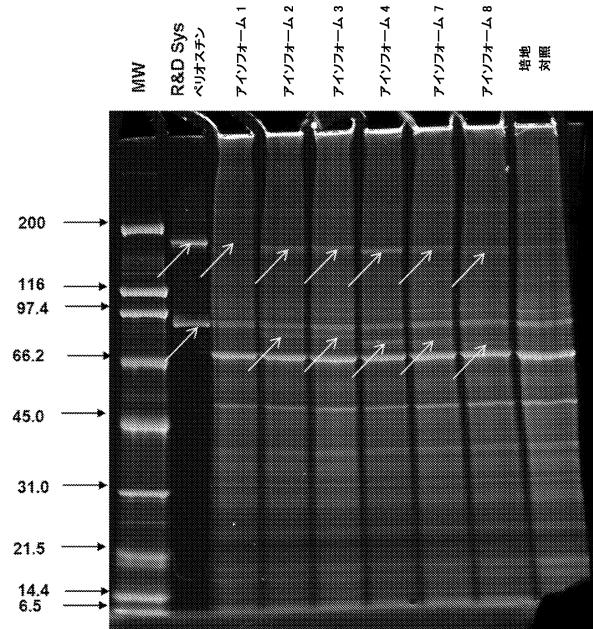


図 13

【図 14 A】

(A)

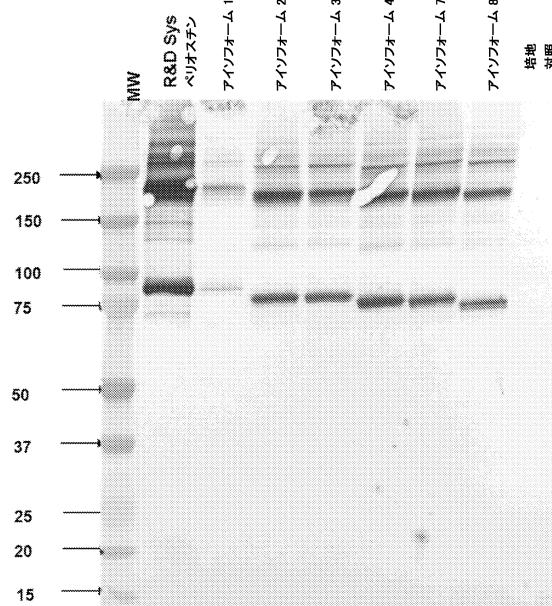


図 14A

【図 14 B】

(B)

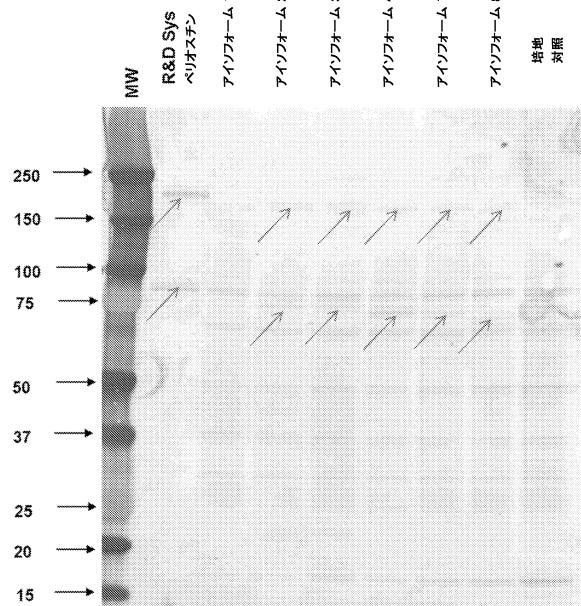


図 14B

【図 15】

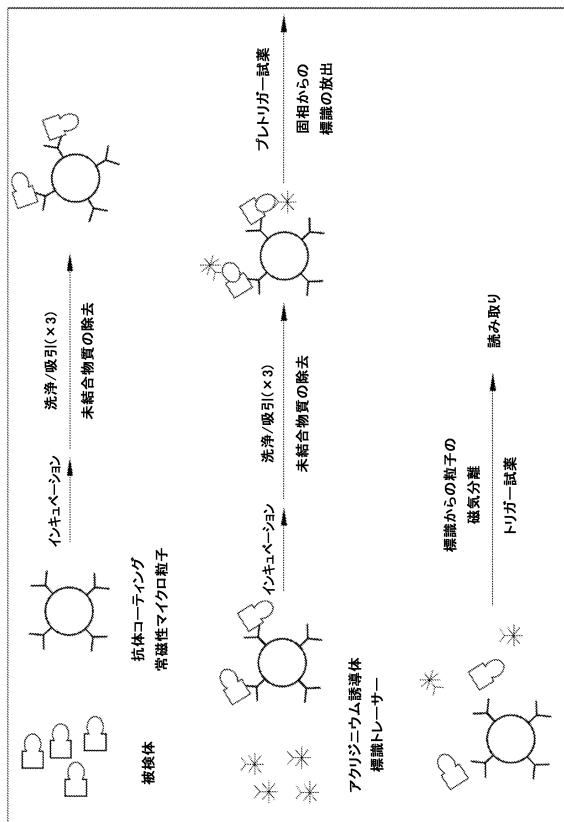


図 15

【配列表】

0006549132000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 K 16/28	(2006.01) C 1 2 Q 1/04
	C 0 7 K 16/28

- (74)代理人 100122389
弁理士 新井 栄一
- (74)代理人 100111741
弁理士 田中 夏夫
- (74)代理人 100169971
弁理士 菊田 尚子
- (74)代理人 100194618
弁理士 鶴田 聰子
- (72)発明者 チョードフリー, パーサ
アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー
- (72)発明者 バーケイ, リーナ
アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー
- (72)発明者 リアン, メイナ
アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー
- (72)発明者 リー, ヤン - ウェ
アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー
- (72)発明者 シュトライヒヤー, ケイティ
アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー
- (72)発明者 ラナデ, コウストゥブ
アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー
- (72)発明者 グラント, エタン
アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー
- (72)発明者 グリーンリーズ, リディア
アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー
- (72)発明者 ヤオ, イホン
アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー
- (72)発明者 パーカー, メリッサ
アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー
- (72)発明者 デイヴィス, ジェラード
アメリカ合衆国 60064 イリノイ州, アボット パーク, エーピー6エー-1, ディー377, パテント アンド トレードマーク デパートメント, アボット パーク ロード 100, アボット ラボラトリーズ
- (72)発明者 ジーンプランク, ニコレット
アメリカ合衆国 60064 イリノイ州, アボット パーク, エーピー6エー-1, ディー37

7 , パテント アンド トレードマーク デパートメント , アボット パーク ロード 100 ,
アボット ラボラトリーズ

(72)発明者 ブロフィー , スーザン

アメリカ合衆国 60064 イリノイ州 , アボット パーク , エーピー6エー-1 , ディー37
7 , パテント アンド トレードマーク デパートメント , アボット パーク ロード 100 ,
アボット ラボラトリーズ

(72)発明者 ディル , ブルース

アメリカ合衆国 60064 イリノイ州 , アボット パーク , エーピー6エー-1 , ディー37
7 , パテント アンド トレードマーク デパートメント , アボット パーク ロード 100 ,
アボット ラボラトリーズ

審査官 赤坂 祐樹

(56)参考文献 國際公開第2013/035799 (WO , A1)

國際公開第2012/083132 (WO , A2)

國際公開第2007/077934 (WO , A1)

米国特許出願公開第2012/0219977 (US , A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

G 01 N 33 / 48 - 33 / 98

C 12 M 1 / 34

C 12 Q 1 / 04

C 07 K 16 / 28