

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-508762
(P2024-508762A)

(43)公表日 令和6年2月28日(2024.2.28)

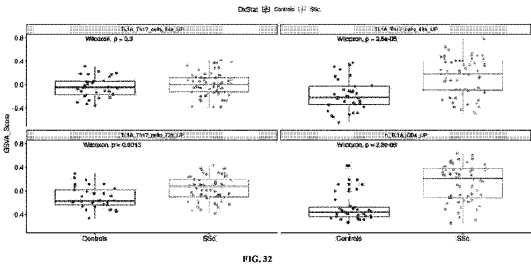
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00		4 C 0 8 5
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00		4 H 0 4 5
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06		
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全333頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-549819(P2023-549819)	(71)出願人	523181802	プロメテウス バイオサイエンシーズ、 インク。 アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル ニア州 サンディエゴ サイエンス・パー ク・ロード 3 0 5 0	
(86)(22)出願日	令和4年2月17日(2022.2.17)	(71)出願人	513268380		
(85)翻訳文提出日	令和5年10月17日(2023.10.17)	(71)出願人	513268380		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/016840	(71)出願人	513268380		
(87)国際公開番号	WO2022/178158	(71)出願人	513268380	シーダーズ-シナイ メディカル センター アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 0 0 4 8, ロサンゼルス, 8 7 0 0 ベ バリー ブールバード	
(87)国際公開日	令和4年8月25日(2022.8.25)	(71)出願人	513268380		
(31)優先権主張番号	63/150,832	(71)出願人	513268380		
(32)優先日	令和3年2月18日(2021.2.18)	(71)出願人	513268380		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(71)出願人	513268380		
(31)優先権主張番号	63/180,896	(74)代理人	110003797	弁理士法人清原国際特許事務所 ルオ, アリソン アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル ニア州 サンディエゴ サイエンス・パー ク・ロード 3 0 5 0	
(32)優先日	令和3年4月28日(2021.4.28)	(74)代理人	110003797		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	110003797		
(31)優先権主張番号	63/226,041	(74)代理人	110003797		
		(72)発明者	ルオ, アリソン	最終頁に続く	
		(72)発明者	ルオ, アリソン	最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 抗 T L 1 A 抗体組成物及び肺における治療方法

(57)【要約】

本明細書において、肺における疾患及び／又は状態の
治療のためのヒト化抗 T L 1 A 抗体及び医薬組成物が記
載される。

【選択図】 図 3 2



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

炎症の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、腫瘍壊死因子様タンパク質 1 A に結合する抗体（抗 T L 1 A 抗体）を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記対象が、肺において炎症を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

線維症の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、腫瘍壊死因子様タンパク質 1 A に結合する抗体（抗 T L 1 A 抗体）を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 4】

前記対象が、肺において線維症を有する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

肺の疾患及び／又は状態の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、腫瘍壊死因子様タンパク質 1 A に結合する抗体（抗 T L 1 A 抗体）を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 6】

前記対象が、全身性硬化症関連間質性肺疾患を有する、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記対象が、特発性肺線維症を有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記対象が、ウイルス誘導性肺線維症を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象が、喘息を有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記対象が、COPDを有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記対象が、肺炎を有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記対象が、慢性肺障害、特発性間質性肺炎、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺炎、血管炎、間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質性肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性気管支炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、ベーチェット病、全身性硬化症関連間質性肺疾患、若しくは嚢胞性線維症、又はそれらの組み合わせを有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記抗 T L 1 A 抗体が、医薬組成物中で投与される、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記医薬組成物が、約 150 mg / mL 超の濃度で前記抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記濃度が、約 160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、又は 250 mg / mL 超である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記濃度が、約 150 mg / mL ～ 約 250 mg / mL である、請求項 14 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

前記濃度が、約 175 mg / mL ～ 約 225 mg / mL である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 18】

前記医薬組成物が、皮下投与される、請求項 13 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

約 150 mg ～ 約 500 mg の前記抗 T L 1 A 抗体が、前記組成物中に存在する、請求項 13 ～ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記組成物が、約 2 mL 以下の総体積を有する、請求項 13 ～ 19 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 21】

前記医薬組成物が、治療有効用量の前記抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 13 ～ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記組成物が、約 1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、又は 0.8 mL 以下の総体積を有する、請求項 13 ～ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記組成物が、約 0.5 mL ～ 約 1.5 mL の総体積を有する、請求項 13 ～ 22 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 24】

前記組成物が、約 20 cP 未満の粘度を有する、請求項 13 ～ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記組成物が、約 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は 5 cP 未満の粘度を有する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記組成物が、約 1 cP ～ 約 20 cP の粘度を有する、請求項 13 ～ 25 のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 27】

前記医薬組成物が、サイズ排除クロマトグラフィーによって測定される、前記組成物中の総抗 T L 1 A 抗体の約 5 % 未満の抗 T L 1 A 抗体の凝集割合を有する、請求項 13 ～ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記凝集が、約 4.5、4、3.5、3、2.5、2、1.5、1、又は 0.5 % 未満である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記組成物が、界面活性剤を含む、請求項 13 ～ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記界面活性剤が、非イオン性界面活性剤を含む、請求項 29 に記載の方法。 40

【請求項 31】

前記非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート 20 を含む、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記界面活性剤が、前記組成物の約 0.005 % ～ 約 0.05 % の濃度で存在する、請求項 29 ～ 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記界面活性剤が、前記組成物の約 0.01 % ～ 約 0.02 % の濃度で存在する、請求項 32 に記載の方法。 50

【請求項 34】

前記組成物が、塩を含む、請求項 13～33 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記塩が、塩化ナトリウム、グリシン、リジンー塩酸塩、アルギニンー塩酸塩、アルギニングルタミン酸塩、塩化カリウム、塩化マグネシウム、若しくは塩化カルシウム、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記塩が、塩化ナトリウムを含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記塩が、リジンーHClを含む、請求項 35 に記載の方法。

10

【請求項 38】

前記塩が、前記組成物中に約 10 mM～約 100 mM の濃度で存在する、請求項 34～37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記塩が、前記組成物中に約 25 mM の濃度で存在する、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記塩が、前記組成物中に約 40 mM の濃度で存在する、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】

前記組成物が、安定剤を含む、請求項 13～40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記安定剤が、糖、ポリオール、アミノ酸、若しくはポリマー、シクロデキストリン（例えば、HP-β-CD）、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 41 に記載の方法。

20

【請求項 43】

前記安定剤が、前記糖を含む、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記糖が、スクロース、グルコース、トレハロース、マルトース、若しくはラクトース、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

前記糖が、スクロースを含む、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記安定剤が、前記組成物中に約 50 mM～約 300 mM の濃度で存在する、請求項 41～45 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 47】

前記安定剤が、約 200 mM～約 280 mM の濃度で存在する、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記安定剤が、約 220～約 240 mM の濃度で存在する、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記組成物が、緩衝剤を含む、請求項 13～48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記緩衝剤が、アセテート、ホスフェート、シトレート、グルタメート、スクシネート、グルコネート、ヒスチジン、グリシルグリシン、クエン酸、トリス（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）、若しくはジエタノールアミン、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 49 に記載の方法。

40

【請求項 51】

前記緩衝剤が、酢酸緩衝液を含む、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記緩衝剤が、前記組成物中に約 10 mM～約 50 mM の濃度で存在する、請求項 49～51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

50

前記組成物が、約 20 mM の緩衝液を含む、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記組成物が、約 4.5 ～ 約 8.0 の pH を有する、請求項 13 ～ 53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

前記組成物が、約 4.5 ～ 約 7.5 の pH を有する、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

前記組成物が、約 5 ～ 約 5.5 の pH を有する、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記組成物が、約 5.3 の pH を有する、請求項 56 に記載の方法。

10

【請求項 58】

前記抗 T L 1 A 抗体が、最大約 1000 mg の第 1 の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 57 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 59】

前記抗 T L 1 A 抗体が、約 150 mg ～ 約 1000 mg の第 1 の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 57 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 60】

前記第 1 の用量が、約 500 mg ～ 約 1000 mg である、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

前記第 1 の用量が、約 500 mg 又は約 800 mg である、請求項 60 に記載の方法。

20

【請求項 62】

前記第 1 の用量が、第 1 の時点で前記対象に投与され、第 2 の用量が、第 2 の時点で前記対象に投与される、請求項 58 ～ 61 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 63】

前記第 2 の時点が、前記第 1 の時点の約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は 31 日後である、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 64】

前記第 2 の時点が、前記第 1 の時点の約 1、2、3、又は 4 週間後である、請求項 62 に記載の方法。

30

【請求項 65】

前記第 2 の用量が、最大約 1000 mg の抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 62 ～ 64 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 66】

前記第 2 の用量が、約 150 mg ～ 約 1000 mg を含む、請求項 62 ～ 64 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 67】

前記第 2 の用量が、約 150 mg ～ 約 600 mg の抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 66 に記載の方法。

40

【請求項 68】

第 3 の用量の抗 T L 1 A 抗体が、第 3 の時点で前記対象に投与される、請求項 62 ～ 67 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 69】

前記第 3 の時点が、前記第 2 の時点の約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は 31 日後である、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

前記第 3 の時点が、前記第 2 の時点の約 1、2、3、又は 4 週間後である、請求項 68

50

に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記第 3 の用量が、最大約 1 0 0 0 m g の抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 6 8 ～ 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記第 3 の用量が、約 1 5 0 m g ～約 1 0 0 0 m g の抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 6 8 ～ 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記第 3 の用量が、約 1 5 0 m g ～約 6 0 0 m g の抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

第 4 の用量の抗 T L 1 A 抗体が、第 4 の時点で前記対象に投与される、請求項 6 8 ～ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記第 4 の時点が、前記第 3 の時点の約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は 31 日後である、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記第 4 の時点が、前記第 3 の時点の約 1、2、3、又は 4 週間後である、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記第 4 の用量が、最大約 1 0 0 0 m g の抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 7 4 ～ 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記第 4 の用量が、約 1 5 0 m g ～約 1 0 0 0 m g の抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 7 4 ～ 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記第 4 の用量が、約 1 5 0 m g ～約 6 0 0 m g の抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

第 5 の用量の抗 T L 1 A が、第 5 の時点で前記対象に投与される、請求項 7 4 ～ 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記第 5 の時点が、前記第 4 の時点の約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は 31 日後である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記第 5 の時点が、前記第 4 の時点の約 1、2、3、又は 4 週間後である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記第 5 の用量が、最大約 1 0 0 0 m g の抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 8 0 ～ 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記第 5 の用量が、約 1 5 0 m g ～約 1 0 0 0 m g の抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 8 0 ～ 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記第 5 の用量が、約 1 5 0 m g ～約 6 0 0 m g の抗 T L 1 A 抗体を含む、請求項 8 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 86】

第6の用量の抗TL1Aが、第6の時点で前記対象に投与される、請求項80～85のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 87】

前記第6の時点が、前記第5の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である、請求項86に記載の方法。

【請求項 88】

前記第6の時点が、前記第5の時点の約1、2、3、又は4週間後である、請求項86に記載の方法。

10

【請求項 89】

前記第6の用量が、最大約1000mgの抗TL1A抗体を含む、請求項86～88のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 90】

前記第6の用量が、約150mg～約1000mgの抗TL1A抗体を含む、請求項86～88のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 91】

前記第6の用量が、約150mg～約600mgの抗TL1A抗体を含む、請求項90に記載の方法。

20

【請求項 92】

追加の用量の前記抗TL1A抗体が、1つ以上の追加の時点で前記対象に投与される、請求項58～91のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 93】

前記1つ以上の追加の時点が、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、又は24個の追加の時点を含む、請求項92に記載の方法。

【請求項 94】

前記組成物が、約12個の追加の時点で前記対象に投与される、請求項92に記載の方法。

30

【請求項 95】

各追加の時点が、独立して、前の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である、請求項92～94のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 96】

各追加の時点が、独立して、前の時点の約1、2、3、又は4週間後である、請求項92～94のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 97】

前記追加の時点のうちの少なくとも1つが、前記前の時点の約2週間後である、請求項96に記載の方法。

40

【請求項 98】

前記追加の用量が、最大約1000mgの抗TL1A抗体を含む、請求項92～97のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 99】

前記追加の用量が、約150mg～約1000mgの抗TL1A抗体を含む、請求項92～97のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 100】

前記追加の用量が、約175mg～約300mgの抗TL1A抗体である、請求項99に記載の方法。

50

【請求項 101】

肺炎症及び／又は肺線維症を有する対象における単量体 T L 1 A 及び三量体 T L 1 A を中和する方法であって、(a) 有効用量の抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を前記対象に投与することを含み、

前記抗体又は抗原結合断片が、単量体 T L 1 A 及び三量体 T L 1 A の両方に結合し、

前記抗体又は抗原結合断片が、T L 1 A と D R 3 との相互作用を遮断し、

前記対象の疾患組織における T L 1 A の濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満に低下し、

疾患組織が、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに前記肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上を含む、方法。

10

【請求項 102】

前記対象が、全身性硬化症関連間質性肺疾患、特発性肺線維症、ウイルス誘導性肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、及び肺炎からなる群から選択される 1 つ以上の炎症状態を有する、請求項 101 に記載の方法。

【請求項 103】

前記対象が、慢性肺障害、特発性間質性肺炎、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺炎、血管炎、間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質性肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性気管支炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、ベーチェット病、全身性硬化症関連間質性肺疾患、若しくは嚢胞性線維症、又はそれらの組み合わせを有する、請求項 101 又は 102 に記載の方法。

20

【請求項 104】

肺炎症及び／又は肺線維症を有する対象の疾患組織における T L 1 A の濃度を低下させる方法であって、(a) 前記対象に有効用量の抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を投与し

、

それによって、前記対象の前記疾患組織における T L 1 A の濃度を、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満に低下させることを含み、

疾患組織が、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに前記肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上を含む、方法。

30

【請求項 105】

肺炎症及び／又は肺線維症の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、(a) 抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を前記対象に投与することを含み、

前記抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片が、工程 (a) 後の前記対象の疾患組織における T L 1 A の濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満であるような有効用量で投与され、

疾患組織が、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに前記肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上を含む、方法。

40

【請求項 106】

肺炎症及び／又は肺線維症の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、

(a) 抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を、有効用量で前記対象に投与することと、

(b) 前記対象の疾患組織における T L 1 A の濃度を、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満に低下させることと、を含み、

、

疾患組織が、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに前記肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上を含む、方法。

50

【請求項 107】

前記有効用量が、誘導レジメンを含む、請求項 101～106 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 108】

(c) 前記対象の前記疾患組織における T L 1 A を、前記対照対象の前記対応する組織における T L 1 A の濃度未満の濃度で維持することを更に含む、請求項 101～107 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 109】

前記対象の前記疾患組織における前記 T L 1 A が、前記抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の維持レジメンで維持される、請求項 108 に記載の方法。

10

【請求項 110】

前記誘導レジメン及び前記維持レジメンが、同一である、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 111】

前記誘導レジメン及び前記維持レジメンが、異なる、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 112】

前記維持レジメンが、前記誘導レジメンの後に施される、請求項 109～111 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 113】

前記対象における前記疾患組織が、前記誘導レジメン中に、前記対照対象における前記対応する組織と比較して、最大 50、60、70、80、90、100 倍、又はそれ以上の T L 1 A を産生する、請求項 102～112 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 114】

前記対象における前記疾患組織が、前記誘導レジメンの開始から 1、2、3、4、5、又は 6 週間以内に、前記対照対象における前記対応する組織と比較して、最大 50、60、70、80、90、100 倍、又はそれ以上の T L 1 A を産生する、請求項 102～112 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 115】

前記対象における前記疾患組織が、前記対照対象における前記対応する組織と比較して、最大 50、60、70、80、90、100 倍、又はそれ以上の T L 1 A を産生する、請求項 102～112 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 116】

前記誘導レジメンが、前記抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む、請求項 107～115 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 117】

前記抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片が、200mg/用量、250mg/用量、300mg/用量、350mg/用量、400mg/用量、450mg/用量、500mg/用量、550mg/用量、600mg/用量、650mg/用量、700mg/用量、750mg/用量、800mg/用量、850mg/用量、900mg/用量、950mg/用量、1000mg/用量、1100mg/用量、1200mg/用量、1250mg/用量、1300mg/用量、1400mg/用量、1500mg/用量、1600mg/用量、1700mg/用量、1750mg/用量、1800mg/用量、1900mg/用量、又は 2000mg/用量で投与される、請求項 116 に記載の方法。

40

【請求項 118】

前記誘導レジメンが、前記抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の複数回投与を含む、請求項 107～115 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 119】

前記誘導レジメンが、

(i) 0 週目に 1000mg/用量、2 週目に 1000mg/用量、6 週目に 1000mg/用量、及び 10 週目に 1000mg/用量、

(ii) 0 週目に 500mg/用量、2 週目に 500mg/用量、6 週目に 500mg

50

／用量、及び10週目に500mg／用量、

(i i i) 0週目に1000mg／用量、2週目に1000mg／用量、6週目に1000mg／用量、及び10週目に500mg／用量、

(i v) 0週目に1000mg／用量、2週目に1000mg／用量、6週目に500mg／用量、及び10週目に500mg／用量、又は

(v) 0週目に1000mg／用量、2週目に500mg／用量、6週目に500mg／用量、及び10週目に500mg／用量の投与を含む、請求項107～115及び118のいずれか一項に記載の方法。

【請求項120】

前記誘導レジメンが、2000、1950、1900、1850、1800、1750、1700、1650、1600、1550、1500、1450、1400、1350、1300、1250、1200、1150、1100、1050、1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、又は200mg／用量の投与を含む、請求項107～115又は118のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項121】

前記誘導レジメンが、2、4、6、又は8週間に1回の投与を含む、請求項107～115、118、又は120のいずれか一項に記載の方法。

【請求項122】

前記誘導レジメンが、最初の2回の投与については2又は4週間に1回、次いで、残りの誘導レジメンについては2、4、6、又は8週間に1回の投与を含む、請求項107～115、118、又は120のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項123】

前記対象における前記疾患組織が、前記対照対象における前記対応する組織と比較して、最大10、15、20、25、30、35、40、45、50倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する、請求項108～122のいずれか一項に記載の方法。

【請求項124】

前記対象における前記疾患組織が、前記維持レジメン中に、前記対照対象における前記対応する組織と比較して、最大10、15、20、25、30、35、40、45、50倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する、請求項108～119のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項125】

前記対象における前記疾患組織が、前記維持レジメンの開始から1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、若しくは52週間以内、又はそれ以上で、前記対照対象における前記対応する組織と比較して、最大10、15、20、25、30、35、40、45、50倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する、請求項108～119のいずれか一項に記載の方法。

【請求項126】

前記維持レジメンが、前記抗TL1A抗体又は抗原結合断片の複数回投与を含む、請求項109～125のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項127】

前記維持レジメンが、

(i) 2週間ごとに500mg／用量、

(i i) 2週間ごとに400mg／用量、

(i i i) 2週間ごとに300mg／用量、

(i v) 2週間ごとに250mg／用量、

(v) 2週間ごとに200mg／用量、

(v i) 2週間ごとに150mg／用量、

(v i i) 2週間ごとに100mg／用量、

50

(v i i i) 2 週間ごとに 5 0 m g / 用量、
 (i x) 4 週間ごとに 5 0 0 m g / 用量、
 (x) 4 週間ごとに 4 0 0 m g / 用量、
 (x i) 4 週間ごとに 3 0 0 m g / 用量、
 (x i i) 4 週間ごとに 2 5 0 m g / 用量、
 (x i i i) 4 週間ごとに 2 0 0 m g / 用量、
 (x i v) 4 週間ごとに 1 5 0 m g / 用量、
 (x v) 4 週間ごとに 1 0 0 m g / 用量、
 (x v i) 4 週間ごとに 5 0 m g / 用量、
 (x v i i) 6 週間ごとに 5 0 0 m g / 用量、
 (x v i i i) 6 週間ごとに 4 0 0 m g / 用量、
 (x i x) 6 週間ごとに 3 0 0 m g / 用量、
 (x x) 6 週間ごとに 2 5 0 m g / 用量、
 (x x i) 6 週間ごとに 2 0 0 m g / 用量、
 (x x i i) 6 週間ごとに 1 5 0 m g / 用量、
 (x x i i i) 6 週間ごとに 1 0 0 m g / 用量、
 (x x i v) 6 週間ごとに 5 0 m g / 用量、
 (x x v) 8 週間ごとに 5 0 0 m g / 用量、
 (x x v i) 8 週間ごとに 4 0 0 m g / 用量、
 (x x v i i) 8 週間ごとに 3 0 0 m g / 用量、
 (x x v i i i) 8 週間ごとに 2 5 0 m g / 用量、
 (x x i x) 8 週間ごとに 2 0 0 m g / 用量、
 (x x x) 8 週間ごとに 1 5 0 m g / 用量、
 (x x x i) 8 週間ごとに 1 0 0 m g / 用量、又は

(x x x i i) 8 週間ごとに 5 0 m g / 用量での前記抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む、請求項 1 0 9 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

前記維持レジメンが、1 0 0 0、9 5 0、9 0 0、8 5 0、8 0 0、7 5 0、7 0 0、6 5 0、6 0 0、5 5 0、5 0 0、4 5 0、4 0 0、3 5 0、3 0 0、2 5 0、2 0 0、1 5 0、1 0 0、又は 5 0 m g / 用量での前記抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む、請求項 1 0 9 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記維持レジメンが、2、4、6、8、1 0、又は 1 2 週間に 1 回の前記抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む、請求項 1 0 9 ~ 1 2 6 又は 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記維持レジメンが、4 週間ごとに 2 5 0 m g / 用量での前記抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む、請求項 1 0 9 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記維持レジメンが、4 週間ごとに 1 0 0 m g / 用量での前記抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む、請求項 1 0 9 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記維持レジメンが、4、6、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 2、2 4、2 6、2 8、3 0、3 2、3 4、3 6、4 0、4 4、4 8、又は 5 2 週間継続する、請求項 1 0 9 ~ 1 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記抗体又は抗原結合断片が、単量体 T L 1 A 及び三量体 T L 1 A の両方に結合し、前記抗体又は抗原結合断片が、T L 1 A の D R 3 への結合を遮断する、請求項 1 0 4 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

10

20

30

40

50

前記対象の血液中の前記単量体 T L 1 A の少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % が、前記抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片によって占有される、請求項 101 ~ 133 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 135】

前記対象の血液中の前記三量体 T L 1 A の少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % が、前記抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片によって占有される、請求項 101 ~ 134 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 136】

解離平衡定数 ($K_D - monomer$) によって測定される、前記抗体又は抗原結合断片の単量体 T L 1 A への結合アフィニティが、解離平衡定数 ($K_D - trimer$) によって測定される、前記抗体又は抗原結合断片の三量体 T L 1 A への結合アフィニティに相当する、請求項 101 ~ 135 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 137】

前記 $K_D - monomer$ が、前記 $K_D - trimer$ の 1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 倍以内にある、請求項 136 に記載の方法。

【請求項 138】

前記 $K_D - monomer$ が、0.06 nM 以下である、請求項 136 又は 137 に記載の方法。

【請求項 139】

前記 $K_D - trimer$ が、0.06 nM 以下である、請求項 136 ~ 138 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 140】

前記対象が、全身性硬化症関連間質性肺疾患、特発性肺線維症、ウイルス誘導性肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、及び肺炎からなる群から選択される 1 つ以上の炎症状態を有する、請求項 103 ~ 139 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 141】

前記対象が、慢性肺障害、特発性間質性肺炎、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺炎、血管炎、間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質性肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性気管支炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、ベーチェット病、全身性硬化症関連間質性肺疾患、若しくは嚢胞性線維症、又はそれらの組み合わせを有する、請求項 102 ~ 140 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 142】

前記有効用量又は前記誘導レジメンが、用量決定方法によって決定され、前記用量決定方法が、

(i) 正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、前記疾患組織における T L 1 A 過剰産生のパラメータを受け取ることと、

(ii) (a) で受け取った前記パラメータを、統合された全身生理学ベースの薬物動態 (PBPK) モデル又は集団薬物動態モデル (popPK) に統合することと、

(iii) 工程 (a) 後の前記対象の疾患組織における T L 1 A の濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満であるような前記有効用量又は前記誘導レジメンを決定することと、を含む、請求項 101 ~ 141 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 143】

前記 T L 1 A 過剰産生のパラメータが、前記正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200 倍、又はそれ以上の過剰産生である、請求

10

20

30

40

50

項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

前記維持レジメンが、用量決定方法によって決定され、前記用量決定方法が、

(i) 正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、前記疾患組織における T L 1 A 過剰産生のパラメータを受け取ることと、

(i i) (i) で受け取った前記パラメータを、統合された全身生理学ベースの薬物動態 (P B P K) モデル又は集団薬物動態モデル (p o p P K) に統合することと、

(i i i) 工程 (c) 後の前記対象の疾患組織における T L 1 A の濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満であるような前記維持レジメンを決定することと、を含む、請求項 1 0 9 ～ 1 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 4 5】

前記 T L 1 A 過剰産生のパラメータが、前記正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、1 0、1 5、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、4 5、5 0、5 5、6 0、6 5、7 0、7 5、8 0、8 5、9 0、9 5、1 0 0 倍、又はそれ以上の過剰産生である、請求項 1 4 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

前記用量決定方法における前記工程 (i) が、前記抗体の T L 1 A への会合速度 (k_{on-mAb})、前記抗体の T L 1 A からの解離速度 ($k_{off-mAb}$)、正常組織における T L 1 A の合成速度 ($k_{syn-normal}$)、疾患組織における T L 1 A の合成速度 ($k_{syn-disease}$)、及び／又は T L 1 A の分解速度 ($k_{deg-total-TL1A}$) を受け取ることとを更に含む、請求項 1 4 2 ～ 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 1 4 7】

前記抗体の T L 1 A への前記会合速度 (k_{on-mAb}) が、前記抗体の単量体 T L 1 A への前記会合速度 ($k_{on-monomer}$) 及び前記抗体の三量体 T L 1 A への会合速度 ($k_{on-trimer}$) を含み、前記抗体の T L 1 A からの前記解離速度 ($k_{off-mAb}$) が、前記抗体の単量体 T L 1 A からの前記解離速度 ($k_{off-monomer}$) 及び前記抗体の三量体 T L 1 A からの前記解離速度 ($k_{off-trimer}$) を含み、かつ／又は T L 1 A の前記分解速度 ($k_{deg-total-TL1A}$) が、単量体 T L 1 A の分解速度 ($k_{deg-TL1A-monomer}$) 及び三量体 T L 1 A の分解速度 ($k_{deg-TL1A-trimer}$) を含む、請求項 1 4 6 に記載の方法。

30

【請求項 1 4 8】

前記用量決定方法における前記工程 (i) が、前記抗体の F c R n 受容体への会合速度 ($k_{on-mAb-FcRn}$)、前記抗体の F c R n からの解離速度 ($k_{off-mAb-FcRn}$)、前記抗体-T L 1 A 複合体の F c R n 受容体への会合速度 ($k_{on-(mAb-TL1A)-FcRn}$)、及び／又は前記抗体-T L 1 A 複合体の F c R n からの解離速度 ($k_{off-(mAb-TL1A)-FcRn}$) を受け取ることとを更に含む、請求項 1 4 2 ～ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

前記抗体-T L 1 A 複合体の F c R n 受容体への前記会合速度 ($k_{on-(mAb-TL1A)-FcRn}$) が、前記抗体-単量体-T L 1 A 複合体の F c R n 受容体への会合速度 ($k_{on-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$) 及び前記抗体-三量体-T L 1 A 複合体の F c R n 受容体への会合速度 ($k_{on-(mAb-triTL1A)-FcRn}$) を含み、かつ／又は前記抗体-T L 1 A 複合体の F c R n からの前記解離速度 ($k_{off-(mAb-TL1A)-FcRn}$) が、前記抗体-単量体-T L 1 A 複合体の F c R n からの解離速度 ($k_{off-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$) 及び前記抗体-三量体-T L 1 A 複合体の F c R n からの解離速度 ($k_{off-(mAb-triTL1A)-FcRn}$) を含む、請求項 1 4 8 に記載の方法。

40

【請求項 1 5 0】

50

前記用量決定方法における前記工程 (i) が、前記抗体が結合した $FcRn$ 受容体のクリアランス速度 ($k_{deg-mAb-FcRn}$) を受け取ることを更に含む、請求項 142 ~ 149 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 151】

前記抗体が結合した $FcRn$ 受容体の前記クリアランス速度 ($k_{deg-mAb-FcRn}$) が、前記抗体-単量体- $TL1A$ 複合体が結合した $FcRn$ に対する前記抗体のクリアランス速度 ($k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$) 及び前記抗体-三量体- $TL1A$ 複合体が結合した $FcRn$ 受容体のクリアランス速度 ($k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$) を含む、請求項 150 に記載の方法。

【請求項 152】

前記用量決定方法において、

(1) $k_{on-monomer}$ 及び $k_{on-trimer}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(2) $k_{off-monomer}$ 及び $k_{off-trimer}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(3) $k_{deg-monomer}$ 及び $k_{deg-trimer}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(4) $k_{on-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ 及び $k_{on-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(5) $k_{on-mAb-FcRn}$ 及び $k_{on-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(6) $k_{on-mAb-FcRn}$ 及び $k_{on-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(7) $k_{off-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ 及び $k_{off-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(8) $k_{off-mAb-FcRn}$ 及び $k_{off-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(9) $k_{off-mAb-FcRn}$ 及び $k_{off-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(10) $k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ 及び $k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(11) $k_{deg-mAb-FcRn}$ 及び $k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(12) $k_{deg-mAb-FcRn}$ 及び $k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、又は

(13) (1) ~ (12) の任意の組み合わせである、請求項 146 ~ 151 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 153】

前記用量決定方法において、

$k_{syn-disease}$ が、 $k_{syn-normal}$ の最大 10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200 倍、又はそれ以上である、請求項 142 ~ 152 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 154】

前記用量決定方法における工程 (i) が、 $TL1A$ 三量体化の速度 ($k_{on-TL1A-monomer-to-trimer}$) 及び／又は $TL1A$ 単量体化の速度 ($k_{off-TL1A-trimer-to-monomer}$) を受け取ることを更に含む、請求項 142 ~ 153 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 155】

肺炎症及び／又は肺線維症を有する対象に抗 $TL1A$ 抗体を投与するための有効用量レ

10

20

30

40

50

ジメンを決定する方法であって、前記方法が、

(a) 正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、前記疾患組織における T L 1 A 過剰産生のパラメータを受け取ることと、

(b) (a) で受け取った前記パラメータを、統合された全身生理学ベースの薬物動態 (P B P K) モデルに統合することと、

(c) 前記有効用量レジメンの実施の後、肺炎症及び／又は肺線維症を有する前記対象の疾患組織における T L 1 A の濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満であるような (b) からの前記 P B P K モデルで前記抗 T L 1 A 抗体の前記有効用量レジメンを決定することと、を含み、

前記疾患組織が、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに前記肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上を含む、方法。

10

【請求項 1 5 6】

肺炎症及び／又は肺線維症を有する対象に抗 T L 1 A 抗体を投与するための有効用量レジメンを決定する方法であって、前記方法が、

(a) 正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、前記疾患組織における T L 1 A 過剰産生のパラメータを受け取ることと、

(b) (a) で受け取った前記パラメータを集団薬物動態 (p o p P K) モデルに統合することと、

(c) 前記有効用量レジメンの実施の後、肺炎症及び／又は肺線維症を有する前記対象の疾患組織における T L 1 A の濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満であるような (b) からの前記 p o p P K モデルで前記抗 T L 1 A 抗体の前記有効用量レジメンを決定することと、を含み、

20

前記疾患組織が、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに前記肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上を含む、方法。

【請求項 1 5 7】

前記 T L 1 A 過剰産生のパラメータが、前記正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、1 0、1 5、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、4 5、5 0、5 5、6 0、6 5、7 0、7 5、8 0、8 5、9 0、9 5、1 0 0、1 1 0、1 2 0、1 3 0、1 4 0、1 5 0、1 6 0、1 7 0、1 8 0、1 9 0、2 0 0 倍、又はそれ以上の過剰産生である、請求項 1 5 5 又は 1 5 6 に記載の方法。

30

【請求項 1 5 8】

前記工程 (a) が、前記抗体の T L 1 A への会合速度 (k_{on-mAb})、前記抗体の T L 1 A からの解離速度 ($k_{off-mAb}$)、正常組織における T L 1 A の合成速度 ($k_{syn-normal}$)、疾患組織における T L 1 A の合成速度 $k_{syn-disease}$ 、及び／又は T L 1 A の分解速度 ($k_{deg-total-TL1A}$) を受け取ることを含む、請求項 1 5 5 ~ 1 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

前記抗体の T L 1 A への前記会合速度 (k_{on-mAb}) が、前記抗体の単量体 T L 1 A への前記会合速度 ($k_{on-monomer}$) 及び前記抗体の三量体 T L 1 A への会合速度 ($k_{on-trimer}$) を含み、前記抗体の T L 1 A からの前記解離速度 ($k_{off-mAb}$) が、前記抗体の単量体 T L 1 A からの前記解離速度 ($k_{off-monomer}$) 及び前記抗体の三量体 T L 1 A からの解離速度 ($k_{off-trimer}$) を含み、かつ／又は T L 1 A の前記分解速度 ($k_{deg-total-TL1A}$) が、単量体 T L 1 A の分解速度 ($k_{deg-TL1A-monomer}$) 及び三量体 T L 1 A の分解速度 ($k_{deg-TL1A-trimer}$) を含む、請求項 1 5 5 ~ 1 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 1 6 0】

前記工程 (a) が、前記抗体の F c R n 受容体への会合速度 ($k_{on-mAb-FcRn}$)、前記抗体の F c R n からの解離速度 ($k_{off-mAb-FcRn}$)、前記抗体-T L

50

1 A 複合体の $FcRn$ 受容体への会合速度 ($k_{on} - (mAb - TL1A) - FcRn$)、及び／又は前記抗体-TL1A 複合体の $FcRn$ からの解離速度 ($k_{off} - (mAb - TL1A) - FcRn$) を受け取ることを含む、請求項 155～159 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 161】

前記抗体-TL1A 複合体の $FcRn$ 受容体への前記会合速度 ($k_{on} - (mAb - TL1A) - FcRn$) が、前記抗体-単量体-TL1A 複合体の $FcRn$ 受容体への会合速度 ($k_{on} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$) 及び前記抗体-三量体-TL1A 複合体の $FcRn$ 受容体への会合速度 ($k_{on} - (mAb - triTL1A) - FcRn$) を含み、かつ／又は前記抗体-TL1A 複合体の $FcRn$ からの前記解離速度 ($k_{off} - (mAb - TL1A) - FcRn$) が、前記抗体-単量体-TL1A 複合体の $FcRn$ からの解離速度 ($k_{off} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$) 及び前記抗体-三量体-TL1A 複合体の $FcRn$ からの解離速度 ($k_{off} - (mAb - triTL1A) - FcRn$) を含む、請求項 160 に記載の方法。

【請求項 162】

前記工程 (a) が、前記抗体が結合した $FcRn$ 受容体のクリアランス速度 ($k_{deg} - mAb - FcRn$) を受け取ることを更に含む、請求項 155～161 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 163】

前記抗体が結合した $FcRn$ 受容体の前記クリアランス速度 ($k_{deg} - mAb - FcRn$) が、前記抗体-単量体-TL1A 複合体が結合した $FcRn$ に対する前記抗体のクリアランス速度 ($k_{deg} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$) 及び前記抗体-三量体-TL1A 複合体が結合した $FcRn$ 受容体のクリアランス速度 ($k_{deg} - (mAb - triTL1A) - FcRn$) を更に含む、請求項 162 に記載の方法。

【請求項 164】

前記対象が、全身性硬化症関連間質性肺疾患、特発性肺線維症、ウイルス誘導性肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、及び肺炎からなる群から選択される 1 つ以上の炎症状態を有する、請求項 155～163 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 165】

前記対象が、慢性肺障害、特発性間質性肺炎、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺炎、血管炎、間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質性肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性気管支炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、ベーチェット病、全身性硬化症関連間質性肺疾患、若しくは嚢胞性線維症、又はそれらの組み合わせを有する、請求項 155～164 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 166】

(1) $k_{on} - monomer$ 及び $k_{on} - trimer$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(2) $k_{off} - monomer$ 及び $k_{off} - trimer$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(3) $k_{deg} - monomer$ 及び $k_{deg} - trimer$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(4) $k_{on} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$ 及び $k_{on} - (mAb - triTL1A) - FcRn$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(5) $k_{on} - mAb - FcRn$ 及び $k_{on} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(6) $k_{on} - mAb - FcRn$ 及び $k_{on} - (mAb - triTL1A) - FcRn$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(7) $k_{off} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$ 及び $k_{off} - (mAb - triTL1A) - FcRn$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(8) $k_{off-mAb-FcRn}$ 及び $k_{off-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(9) $k_{off-mAb-FcRn}$ 及び $k_{off-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(10) $k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ 及び $k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(11) $k_{deg-mAb-FcRn}$ 及び $k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、

(12) $k_{deg-mAb-FcRn}$ 及び $k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ が、同一であるか、若しくは異なるか、又は

(13) (1) ~ (12) の任意の組み合わせである、請求項 155 ~ 165 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 167】

$k_{syn-disease}$ が、 $k_{syn-normal}$ の最大 10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200 倍、又はそれ以上である、請求項 155 ~ 166 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 168】

前記有効用量レジメンが、前記抗 TL1A 抗体又は抗原結合断片の誘導レジメンを含む、請求項 155 ~ 167 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 169】

前記有効用量レジメンが、前記抗 TL1A 抗体又は抗原結合断片の維持レジメンを含む、請求項 155 ~ 168 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 170】

前記誘導レジメン及び前記維持レジメンが、同一である、請求項 169 に記載の方法。

【請求項 171】

前記誘導レジメン及び前記維持レジメンが、異なる、請求項 169 に記載の方法。

【請求項 172】

前記維持レジメンが、前記誘導レジメンの後に施される、請求項 169 ~ 171 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 173】

前記対象における前記疾患組織が、前記誘導レジメン中に、前記対照対象における前記対応する組織と比較して、最大 50、60、70、80、90、100 倍、又はそれ以上の TL1A を産生する、請求項 168 ~ 172 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 174】

前記対象における前記疾患組織が、前記誘導レジメンの開始から 1、2、3、4、5、又は 6 週間以内に、前記対照対象における前記対応する組織と比較して、最大 50、60、70、80、90、100 倍、又はそれ以上の TL1A を産生する、請求項 168 ~ 173 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 175】

前記対象における前記疾患組織が、前記対照対象における前記対応する組織と比較して、最大 50、60、70、80、90、100 倍、又はそれ以上の TL1A を産生する、請求項 155 ~ 172 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 176】

前記誘導レジメンが、前記抗 TL1A 抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む、請求項 168 ~ 175 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 177】

前記抗 TL1A 抗体又は抗原結合断片が、200mg/用量、250mg/用量、300mg/用量、350mg/用量、400mg/用量、450mg/用量、500mg/用量、550mg/用量、600mg/用量、650mg/用量、700mg/用量、7

10

20

30

40

50

50mg/用量、800mg/用量、850mg/用量、900mg/用量、950mg/用量、1000mg/用量、1100mg/用量、1200mg/用量、1250mg/用量、1300mg/用量、1400mg/用量、1500mg/用量、1600mg/用量、1700mg/用量、1750mg/用量、1800mg/用量、1900mg/用量、又は2000mg/用量で投与される、請求項176に記載の方法。

【請求項178】

前記誘導レジメンが、前記抗TL1A抗体又は抗原結合断片の複数回投与を含む、請求項168～175のいずれか一項に記載の方法。

【請求項179】

前記誘導レジメンが、

(i) 0週目に1000mg/用量、2週目に1000mg/用量、6週目に1000mg/用量、及び10週目に1000mg/用量、

(ii) 0週目に500mg/用量、2週目に500mg/用量、6週目に500mg/用量、及び10週目に500mg/用量、

(iii) 0週目に1000mg/用量、2週目に1000mg/用量、6週目に1000mg/用量、及び10週目に500mg/用量、

(iv) 0週目に1000mg/用量、2週目に1000mg/用量、6週目に500mg/用量、及び10週目に500mg/用量、又は

(v) 0週目に1000mg/用量、2週目に500mg/用量、6週目に500mg/用量、及び10週目に500mg/用量の投与を含む、請求項168～175又は178のいずれか一項に記載の方法。

【請求項180】

前記誘導レジメンが、2000、1950、1900、1850、1800、1750、1700、1650、1600、1550、1500、1450、1400、1350、1300、1250、1200、1150、1100、1050、1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、又は200mg/用量の投与を含む、請求項168～175又は178のいずれか一項に記載の方法。

【請求項181】

前記誘導レジメンが、2、4、6、又は8週間に1回の投与を含む、請求項168～175、178、又は180のいずれか一項に記載の方法。

【請求項182】

前記誘導レジメンが、最初の2回の投与については2又は4週間に1回、次いで、残りの誘導レジメンについては2、4、6、又は8週間に1回の投与を含む、請求項168～175、178、又は180のいずれか一項に記載の方法。

【請求項183】

前記対象における前記疾患組織が、前記対照対象における前記対応する組織と比較して、最大10、15、20、25、30、35、40、45、50倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する、請求項155～172又は176～182のいずれか一項に記載の方法。

【請求項184】

前記対象における前記疾患組織が、前記維持レジメン中に、前記対照対象における前記対応する組織と比較して、最大10、15、20、25、30、35、40、45、50倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する、請求項169～183のいずれか一項に記載の方法。

【請求項185】

前記対象における前記疾患組織が、前記維持レジメンの開始から1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、若しくは52週間以内、又はそれ以上で、前記対照対象における前記対応する組織と比較して、最大10、15、20、25、30、35、40、4

10

20

30

40

50

5、50倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する、請求項169～184のいずれか一項に記載の方法。

【請求項186】

前記維持レジメンが、前記抗TL1A抗体又は抗原結合断片の複数回投与を含む、請求項169～185のいずれか一項に記載の方法。

【請求項187】

前記維持レジメンが、

- (i) 2週間ごとに500mg/用量、
- (ii) 2週間ごとに400mg/用量、
- (iii) 2週間ごとに300mg/用量、
- (iv) 2週間ごとに250mg/用量、
- (v) 2週間ごとに200mg/用量、
- (vi) 2週間ごとに150mg/用量、
- (vii) 2週間ごとに100mg/用量、
- (viii) 2週間ごとに50mg/用量、
- (ix) 4週間ごとに500mg/用量、
- (x) 4週間ごとに400mg/用量、
- (xi) 4週間ごとに300mg/用量、
- (xii) 4週間ごとに250mg/用量、
- (xiii) 4週間ごとに200mg/用量、
- (xiv) 4週間ごとに150mg/用量、
- (xv) 4週間ごとに100mg/用量、
- (xvi) 4週間ごとに50mg/用量、
- (xvii) 6週間ごとに500mg/用量、
- (xviii) 6週間ごとに400mg/用量、
- (xix) 6週間ごとに300mg/用量、
- (xx) 6週間ごとに250mg/用量、
- (xxi) 6週間ごとに200mg/用量、
- (xxii) 6週間ごとに150mg/用量、
- (xxiii) 6週間ごとに100mg/用量、
- (xxiv) 6週間ごとに50mg/用量、
- (xxv) 8週間ごとに500mg/用量、
- (xxvi) 8週間ごとに400mg/用量、
- (xxvii) 8週間ごとに300mg/用量、
- (xxviii) 8週間ごとに250mg/用量、
- (xxix) 8週間ごとに200mg/用量、
- (xxx) 8週間ごとに150mg/用量、
- (xxxi) 8週間ごとに100mg/用量、又は

(xxxxii) 8週間ごとに50mg/用量での前記抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む、請求項169～186のいずれか一項に記載の方法。

【請求項188】

前記維持レジメンが、1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100、又は50mg/用量での前記抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む、請求項169～186のいずれか一項に記載の方法。

【請求項189】

前記維持レジメンが、2、4、6、8、10、又は12週間に1回の前記抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む、請求項169～186又は188のいずれか一項に記載の方法。

【請求項190】

10

20

30

40

50

前記維持レジメンが、4週間ごとに250mg／用量での前記抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む、請求項169～189のいずれか一項に記載の方法。

【請求項191】

前記維持レジメンが、4週間ごとに100mg／用量での前記抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む、請求項169～190のいずれか一項に記載の方法。

【請求項192】

前記維持レジメンが、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、40、44、48、又は52週間継続する、請求項169～191のいずれか一項に記載の方法。

【請求項193】

前記有効用量レジメンが、少なくとも4週間、8週間、12週間、4か月間、5か月間、6か月間、7か月間、8か月間、9か月間、10か月間、11か月間、12か月間、2年間、及びそれ以上の間、前記対象の疾患組織におけるTL1Aの濃度を、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織におけるTL1Aの濃度未満に維持する、請求項155～192のいずれか一項に記載の方法。

【請求項194】

前記対象の血液中の前記単量体TL1Aの少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%が、前記有効用量レジメン中に、前記抗TL1A抗体又は抗原結合断片によって占有される、請求項155～193のいずれか一項に記載の方法。

【請求項195】

前記対象の血液中の前記三量体TL1Aの少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%が、前記有効用量レジメン中に、前記抗TL1A抗体又は抗原結合断片によって占有される、請求項155～194のいずれか一項に記載の方法。

【請求項196】

工程(a)が、TL1A三量体化の速度($k_{on-TL1A-monomer-to-trimer}$)及び／又はTL1A単量体化の速度($k_{off-TL1A-trimer-to-monomer}$)を受け取ることを更に含む、請求項155～195のいずれか一項に記載の方法。

【請求項197】

TL1Aの濃度が、遊離TL1Aの濃度である、請求項102～196のいずれか一項に記載の方法。

【請求項198】

前記抗TL1A抗体が、配列番号1によって記載されるアミノ酸配列を含むHCDR1、配列番号2～5のうちのいずれか1つによって記載されるアミノ酸配列を含むHCDR2、及び配列番号6～9のうちのいずれか1つによって記載されるアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変領域と、配列番号10によって記載されるアミノ酸配列を含むLCDR1、配列番号11によって記載されるアミノ酸配列を含むLCDR2、及び配列番号12～15のうちのいずれか1つによって記載されるアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変領域と、を含む、請求項1～197のいずれか一項に記載の方法。

【請求項199】

前記抗TL1A抗体が、ヒトIGHV1-46*02フレームワーク又は改変されたヒトIGHV1-46*02フレームワークを含む重鎖可変フレームワーク領域と、ヒトIGKV3-20フレームワーク又は改変されたヒトIGKV3-20フレームワークを含む軽鎖可変フレームワーク領域と、を含み、前記重鎖可変フレームワーク領域及び前記軽鎖可変フレームワーク領域が、前記ヒトIGHV1-46*02フレームワーク及び前記ヒトIGKV3-20フレームワークから9つ未満のアミノ酸改変を集合的に含む、請求

10

20

30

40

50

項 1 ～ 1 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0 0】

前記抗 T L 1 A 抗体が、配列番号 1 0 1 ～ 1 6 9 のうちのいずれか 1 つと少なくとも 9 6 % 同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号 2 0 1 ～ 2 2 0 のうちのいずれか 1 つと少なくとも 9 6 % 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、請求項 1 ～ 1 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0 1】

前記抗 T L 1 A 抗体が、配列番号 3 0 1
X 1 V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S [H C D R 1] W V X 2 Q X 3
P G Q G L E W X 4 G [H C D R 2] R X 5 T X 6 T X 7 D T S T S T X 8 Y X 9 E L S
S L R S E D T A V Y Y C A R [H C D R 3] W G Q G T T V T V S S を含む重鎖可変領域と、配列番号 3 0 3

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C [L C D R 1] W Y Q Q K P G Q A P
R X 1 0 X 1 1 I Y [L C D R 2] G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P
E D F A V Y Y C [L C D R 3] F G G G T K L E I K を含む軽鎖可変領域と、を含み、
X 1 ～ X 1 1 の各々が、独立して、A、R、N、D、C、Q、E、G、H、I、L、K、
M、F、P、S、T、W、Y、又は V から選択され、H C D R 1 が、配列番号 1 によって
記載されるアミノ酸配列を含み、H C D R 2 が、配列番号 2 ～ 5 のうちのいずれか 1 つに
よって記載されるアミノ酸配列を含み、H C D R 3 が、配列番号 6 ～ 9 のうちのいずれか
1 つによって記載されるアミノ酸配列を含み、L C D R 1 が、配列番号 1 0 によって記載
されるアミノ酸配列を含み、L C D R 2 が、配列番号 1 1 によって記載されるアミノ酸配
列を含み、L C D R 3 が、配列番号 1 2 又は 1 3 のうちのいずれか 1 つによって記載され
るアミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 2 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0 2】

前記抗 T L 1 A 抗体が、配列番号 4 0 1、4 0 7、4 1 3、又は 4 5 0 のうちのいずれ
か 1 つによって記載されるアミノ酸配列を含む H C D R 1、配列番号 4 0 2、4 0 8、4
1 4、又は 4 5 1 のうちのいずれか 1 つによって記載されるアミノ酸配列を含む H C D R
2、及び配列番号 4 0 3、4 0 9、4 1 5、又は 4 5 2 のうちのいずれか 1 つによって記
載されるアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、重鎖可変領域と、配列番号 4 0 4、4 1
0、4 1 6、又は 4 5 3 のうちのいずれか 1 つによって記載されるアミノ酸配列を含む L
C D R 1、配列番号 4 0 5、4 1 1、4 1 7、又は 4 5 4 のうちのいずれか 1 つによって
記載されるアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び配列番号 4 0 6、4 1 2、4 1 8、又は
4 5 5 のうちのいずれか 1 つによって記載されるアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、
軽鎖可変領域と、を含む、請求項 1 ～ 1 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0 3】

前記抗 T L 1 A 抗体が、配列番号 4 2 0 ～ 4 2 7 のうちのいずれか 1 つと少なくとも 9 6 % 同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号 4 3 0 ～ 4 3 7 のうちのいずれか 1 つと少なくとも 9 6 % 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、請求項 1 ～ 1 9 7 又は 2 0 2 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2 0 2 1 年 1 2 月 3 日に出願された米国仮特許第 6 3 / 2 8 5 , 7 8 5 号、
2 0 2 1 年 7 月 2 7 日に出願された米国仮特許第 6 3 / 2 2 6 , 0 4 1 号、2 0 2 1 年 4
月 2 8 日に出願された米国仮特許第 6 3 / 1 8 0 , 8 9 6 号、及び 2 0 2 1 年 2 月 1 8 日
に出願された米国仮特許第 6 3 / 1 5 0 , 8 3 2 号の利益を主張する。4 つの優先出願の
各々の全内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0 0 0 2】

配列表

本出願は、A S C I I形式で電子的に提出された配列表を含み、当該配列表は、その全体で参照により本明細書に組み込まれる。2022年2月14日に作成された当該A S C I Iコピーは、56884-788__601__S L . t x tという名称であり、356,830バイトのサイズである。

【背景技術】

【0003】

T L 1 Aは、抗原提示細胞、T細胞、及び内皮細胞によって分泌されるサイトカインである。T L 1 Aは、主にT細胞、ナチュラルキラー（NK）及びNK-T細胞、先天性リンパ球（ILC）、線維芽細胞、並びに上皮細胞上に見出されるT N Fファミリー受容体であるデスレセプター3（DR3）を介してシグナル伝達し、T h 1、T h 2、T h 9、及びT h 17応答を強力に駆動する。更に、それは、t o l l様受容体（TLR）リガンド及びF c R架橋によって抗原提示細胞において、並びにT細胞受容体（TCR）刺激によってT細胞において誘導される。T L 1 Aは、炎症性腸疾患を有する患者の粘膜及び血清において上方制御されることが示されている。デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）及び養子移植マウスモデルでは、T L 1 Aに対する抗体は、炎症及び線維症が確立された後、疾患経過の後半に治療が施された場合であっても、炎症の低下及び線維症の逆転をもたらした。

10

【発明の概要】

【0004】

本開示は、対象の肺に存在する疾患又は状態を含む、炎症及び／又は線維症の治療のための腫瘍壊死因子リガンド1 A（T L 1 A）結合抗体及びその組成物を提供する。様々な態様では、本明細書に記載の抗体は、低免疫原性などの治療用途に有用な特徴、並びに／又はサイズ排除クロマトグラフィーによって測定される単量体画分の高い割合及び／若しくは高発現などの抗体製造を容易にする特徴を有する。更なる態様では、本明細書に記載の抗体は、高抗体濃度での低粘度など、皮下投与に有用な特徴を有する。抗体及び抗体製剤の更なる態様は、溶解性が高い、亜視覚粒子が低い、乳光が低い、目に見える粒子がない、及びそれらの任意の組み合わせを含み得る。

20

【0005】

一態様では、本明細書において、炎症の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、腫瘍壊死因子様タンパク質1 Aに結合する抗体（抗T L 1 A抗体）を対象に投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、対象は、肺において炎症を有する。更に、線維症の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、腫瘍壊死因子様タンパク質1 Aに結合する抗体（抗T L 1 A抗体）を対象に投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、対象は、肺において線維症を有する。更に、肺の疾患及び／又は状態の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、腫瘍壊死因子様タンパク質1 Aに結合する抗体（抗T L 1 A抗体）を対象に投与することを含む、方法が提供される。

30

【0006】

一部の実施形態では、対象は、慢性肺障害を有する。一部の実施形態では、対象は、特発性肺線維症を有する。一部の実施形態では、対象は、ウイルス誘導性肺線維症を有する。一部の実施形態では、対象は、喘息を有する。一部の実施形態では、対象は、C O P Dを有する。一部の実施形態では、対象は、肺炎を有する。一部の実施形態では、対象は、特発性間質性肺炎、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺炎、血管炎、間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性気管支炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、ベーチェット病、全身性硬化症関連間質性肺疾患、若しくは嚢胞性線維症、又はそれらの組み合わせを有する。

40

【0007】

一部の実施形態では、抗T L 1 Aは、医薬組成物中で投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、約150mg/mL超の濃度で抗T L 1 A抗体を含む。一部の実施形態

50

では、濃度は、約160、165、170、175、180、185、190、195、若しくは200mg/mL超である。一部の実施形態では、濃度は、約160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、又は225mg/mLである。一部の実施形態では、濃度は、約150mg/mL～約250mg/mLである。一部の実施形態では、濃度は、約175mg/mL～約225mg/mLである。一態様では、本明細書において、約50mg/mL超の濃度で腫瘍壊死因子様タンパク質1Aに結合する抗体（抗TL1A抗体）を含む、医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、濃度は、約55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、又は145mg/mL超である。ある特定の実施形態では、濃度は、約55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、又は145mg/mLである。一部の実施形態では、医薬組成物は、皮下投与される。一部の実施形態では、約150mg～約500mgの抗TL1A抗体が、組成物中に存在する。一部の実施形態では、組成物は、約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、又は9mL以下の総体積を有する。一部の実施形態では、医薬組成物は、治療有効用量の抗TL1A抗体を含む。一部の実施形態では、組成物は、約9.0、8.9、8.8、8.7、8.6、8.5、8.4、8.3、8.2、8.1、8.0、7.9、7.8、7.7、7.6、7.5、7.4、7.3、7.2、7.1、7.0、6.9、6.8、6.7、6.6、6.5、6.4、6.3、6.2、6.1、6.0、5.9、5.8、5.7、5.6、5.5、5.4、5.3、5.2、5.1、5.0、4.9、4.8、4.7、4.6、4.5、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、又は0.8mL以下の総体積を有する。一部の実施形態では、組成物は、約0.5mL～約1.5mLの総体積を有する。一部の実施形態では、本明細書の組成物は、約0.5mL～約2.5mLの総体積を有する。一部の実施形態では、本明細書の組成物は、約0.5mL～約3.5mLの総体積を有する。一部の実施形態では、本明細書の組成物は、約0.5mL～約4.5mLの総体積を有する。一部の実施形態では、本明細書の組成物は、約1mL～約1.5mLの総体積を有する。一部の実施形態では、本明細書の組成物は、約1mL～約2.5mLの総体積を有する。一部の実施形態では、本明細書の組成物は、約1mL～約3.5mLの総体積を有する。一部の実施形態では、本明細書の組成物は、約1mL～約4.5mLの総体積を有する。一部の実施形態では、組成物は、約20cP未満の粘度を有する。一部の実施形態では、組成物は、約15cP未満の粘度を有する。一部の実施形態では、組成物は、約10cP未満の粘度を有する。一部の実施形態では、組成物は、約9、8、7、6、又は5cP未満の粘度を有する。一部の実施形態では、組成物は、約1cP～約7cP、約1cP～約2cP、又は約10cP～約20cPの粘度を有する。一部の実施形態では、組成物は、約1cP～約10cPの粘度を有する。一部の実施形態では、組成物は、約1cP～約15cPの粘度を有する。一部の実施形態では、組成物は、約1cP～約20cPの粘度を有する。一部の実施形態では、医薬組成物は、サイズ排除クロマトグラフィーによって測定される、組成物中の総抗TL1A抗体の約5%未満の抗TL1A抗体の凝集割合を有する。一部の実施形態では、凝集は、約4.5、4、3.5、3、2.5、2、1.5、1、又は0.5%未満である。一部の実施形態では、組成物は、界面活性剤を含む。一部の実施形態では、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤を含む。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート-20を含む。一部の実施形態では、界面活性剤は、組成物の約0.005%～約0.05%の濃度で存在する。一部の実施形態では、界面活性剤は、組成物の約0.01%～約0.02%の濃度で存在する。一部の実施形態では、界面活性剤は、組成物の約0.005%、約0.006%、約0.007%、約0.008%、約0.009%、約0.

10

20

30

40

50

0.1%、約0.011%、約0.012%、約0.013%、約0.014%、約0.015%、約0.016%、約0.017%、約0.018%、約0.019%、約0.02%、約0.021%、約0.022%、約0.023%、約0.024%、約0.025%、約0.026%、約0.027%、約0.028%、約0.029%、又は約0.03% (v/v) の濃度で存在する。一部の実施形態では、組成物は、塩を含む。一部の実施形態では、塩は、塩化ナトリウム、グリシン、リジン-塩酸塩、アルギニン-塩酸塩、アルギニングルタミン酸塩、塩化カリウム、塩化マグネシウム、若しくは塩化カルシウム、又はそれらの組み合わせを含む。一部の実施形態では、塩は、塩化ナトリウムを含む。一部の実施形態では、塩は、リジン-HClを含む。一部の実施形態では、塩は、組成物中に約10mM～約100mMの濃度で存在する。一部の実施形態では、塩は、組成物中に約25mMの濃度で存在する。一部の実施形態では、塩は、組成物中に約40mMの濃度で存在する。一部の実施形態では、組成物は、安定剤を含む。一部の実施形態では、安定剤は、糖、ポリオール、アミノ酸、若しくはポリマー、シクロデキストリン（例えば、HP- β -CD）、又はそれらの組み合わせを含む。一部の実施形態では、安定剤は、糖を含む。一部の実施形態では、糖は、スクロース、グルコース、トレハロース、マルトース、若しくはラクトース、又はそれらの組み合わせを含む。一部の実施形態では、糖は、スクロースを含む。一部の実施形態では、アミノ酸は、グリシンを含む。一部の実施形態では、安定剤は、組成物中に約50mM～約300mMの濃度で存在する。一部の実施形態では、安定剤は、約200mM～約280mMの濃度で存在する。一部の実施形態では、安定剤は、約220～約240mMの濃度で存在する。ある特定の実施形態では、安定剤は、約150mM、約160mM、約170mM、約180mM、約190mM、約200mM、約210mM、約220mM、約230mM、約240mM、又は約250mMの濃度で存在する一部の実施形態では、安定剤は、スクロース及びグリシンを含む。ある特定の実施形態では、スクロースは、約150mM、約160mM、約170mM、約180mM、約190mM、約200mM、約210mM、約220mM、約230mM、約240mM、又は約250mMの濃度で存在する。一部の実施形態では、グリシンは、約10mM、約15mM、約20mM、約25mM、約30mM、約35mM、約40mM、約45mM、約50mM、約55mM、約60mM、約65mM、約70mM、約75mM、約80mM、約85mM、約90mM、約95mM、約100mM、約105mM、約110mM、約115mM、又は約120mMの濃度で存在する。一部の実施形態では、組成物は、緩衝剤を含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、アセテート、ホスフェート、シトレート、グルタメート、スクシネート、グルコネート、ヒスチジン、グリシルグリシン、クエン酸、トリス（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）、若しくはジエタノールアミン、又はそれらの組み合わせを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、アセテートを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、ホスフェートを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、組成物中に約10mM～約50mMの濃度で存在する。一部の実施形態では、組成物は、約20mMの緩衝液を含む。一部の実施形態では、組成物は、約4.5～約8.0のpHを有する。一部の実施形態では、組成物は、約4.5～約7.5のpHを有する。一部の実施形態では、組成物は、約6～約7のpHを有する。一部の実施形態では、組成物は、約6.5のpHを有する。一部の実施形態では、組成物は、約5～約5.5のpHを有する。一部の実施形態では、組成物は、約5.3のpHを有する。

【0008】

一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、最大約1000mgの第1の用量で対象に投与される。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、約150mg～約1000mgの第1の用量で対象に投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、約500mg～約1000mgである。一部の実施形態では、第1の用量は、約500mg又は約800mgである。一部の実施形態では、第1の用量は、第1の時点で対象に投与され、第2の用量は、第2の時点で対象に投与される。一部の実施形態では、第2の時点は、第1の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30

10

20

30

40

50

0、又は31日後である。一部の実施形態では、第2の時点は、第1の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の実施形態では、第2の用量は、最大約1000mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第2の用量は、約150mg～約1000mgを含む。一部の実施形態では、第2の用量は、約150mg～約600mgを含む。一部の実施形態では、第3の用量の抗TL1Aは、第3の時点で対象に投与される。一部の実施形態では、第3の時点は、第2の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の実施形態では、第3の時点は、第2の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の実施形態では、第3の用量は、最大約1000mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第3の用量は、約150mg～約1000mgを含む。一部の実施形態では、第3の用量は、約150mg～約600mgを含む。一部の実施形態では、第4の用量の抗TL1Aは、第4の時点で対象に投与される。一部の実施形態では、第4の時点は、第3の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の実施形態では、第4の時点は、第3の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の実施形態では、第4の用量は、最大約1000mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第4の用量は、約150mg～約1000mgを含む。一部の実施形態では、第4の用量は、約150mg～約600mgを含む。一部の実施形態では、第5の用量の抗TL1Aは、第5の時点で対象に投与される。一部の実施形態では、第5の時点は、第4の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の実施形態では、第5の時点は、第4の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の実施形態では、第5の用量は、最大約1000mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第5の用量は、約150mg～約1000mgを含む。一部の実施形態では、第5の用量は、約150mg～約600mgを含む。一部の実施形態では、第6の用量の抗TL1Aは、第6の時点で対象に投与される。一部の実施形態では、第6の時点は、第5の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の実施形態では、第6の時点は、第5の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の実施形態では、第6の用量は、最大約1000mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第6の用量は、約150mg～約1000mgを含む。一部の実施形態では、第6の用量は、約150mg～約600mgを含む。

10

20

30

40

50

【0009】

一部の実施形態では、追加の用量の抗TL1A抗体は、1つ以上の追加の時点で対象に投与される。一部の実施形態では、1つ以上の追加の時点は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、又は24個の追加の時点を含む。一部の実施形態では、組成物は、約12個の追加の時点で対象に投与される。一部の実施形態では、各追加の時点は、独立して、前の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の実施形態では、各追加の時点は、独立して、前の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の実施形態では、追加の時点のうちの少なくとも1つは、前の時点の約2週間後である。一部の実施形態では、追加用量は、最大約1000mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、追加用量は、約150mg～約1000mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、追加用量は、約175mg～約300mgの抗TL1Aである。

【0010】

一態様では、本明細書において、腫瘍壊死因子様タンパク質1Aに結合する抗体又はそ

の抗原結合断片（「TL1A」、及びそのような抗体又は抗原結合断片、「抗TL1A抗体又は抗原結合断片」）であって、抗体又は抗原結合断片が、単量体TL1A及び三量体TL1Aの両方に結合する、抗体又はその抗原結合断片が提供される。

【0011】

一部の実施形態では、抗体又は抗原結合断片は、TL1Aとデスレセプター3（「DR3」）との相互作用を遮断する。一部の実施形態では、解離平衡定数（ K_D -monomer）によって測定される、抗体又は抗原結合断片の単量体TL1Aへの結合アフィニティは、解離平衡定数（ K_D -trimer）によって測定される、抗体又は抗原結合断片の三量体TL1Aへの結合アフィニティに相当する。一部の実施形態では、 K_D -monomerが、 K_D -trimerの1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10倍以内にある。一部の実施形態では、 K_D -monomerは、0.06 nM以下である。一部の実施形態では、 K_D -trimerは、0.06 nM以下である。

10

【0012】

一態様では、本明細書において、肺炎症及び／又は肺線維症を有する対象における単量体TL1A及び三量体TL1Aを中和する方法であって、（a）有効用量の抗TL1A抗体又は抗原結合断片を対象に投与することを含み、抗体又は抗原結合断片が、単量体TL1A及び三量体TL1Aの両方に結合し、抗体又は抗原結合断片が、TL1AとDR3との相互作用を遮断し、対象の疾患組織におけるTL1Aの濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織におけるTL1Aの濃度未満に低下し、疾患組織が、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか1つ以上を含む、方法が提供される。一部の実施形態では、対象は、全身性硬化症関連間質性肺疾患、特発性肺線維症、ウイルス誘導性肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、及び肺炎からなる群から選択される1つ以上の炎症状態を有する。一部の実施形態では、対象は、慢性肺障害、特発性間質性肺炎、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺胞炎、血管炎、間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性気管支炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、ベーチェット病、全身性硬化症関連間質性肺疾患、若しくは嚢胞性線維症、又はそれらの組み合わせを有する。

20

【0013】

一態様では、本明細書において、肺炎症及び／又は肺線維症を有する対象の疾患組織におけるTL1Aの濃度を低下させる方法であって、（a）対象に有効用量の抗TL1A抗体又は抗原結合断片を投与し、それによって、対象の疾患組織におけるTL1Aの濃度を、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織におけるTL1Aの濃度未満に低下させることを含み、疾患組織が、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか1つ以上を含む、方法が提供される。

30

【0014】

一態様では、本明細書において、肺炎症及び／又は肺線維症の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、（a）抗TL1A抗体又は抗原結合断片を対象に投与することを含み、抗TL1A抗体又は抗原結合断片が、工程（a）後の対象の疾患組織におけるTL1Aの濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織におけるTL1Aの濃度未満であるような有効用量で投与され、疾患組織が、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか1つ以上を含む、方法が提供される。

40

【0015】

一態様では、本明細書において、肺炎症及び／又は肺線維症の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、（a）抗TL1A抗体又は抗原結合断片を、有効用量

50

で対象に投与することと、(b) 対象の疾患組織における T L 1 A の濃度を、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満に低下させることと、を含み、疾患組織が、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上を含む、方法が提供される。

【0016】

一部の実施形態では、有効用量は、誘導レジメンを含む。

【0017】

一部の実施形態では、本方法は、(c) 対象の疾患組織における T L 1 A を、対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満の濃度で維持することを更に含む。

【0018】

一部の実施形態では、対象の疾患組織における T L 1 A が、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の維持レジメンで維持される。一部の実施形態では、誘導レジメン及び維持レジメンは、同一である。一部の実施形態では、誘導レジメン及び維持レジメンは、異なる。一部の実施形態では、維持レジメンは、誘導レジメンの後に施される。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中に、対照対象における対応する組織と比較して、最大 50、60、70、80、90、100 倍、又はそれ以上の T L 1 A を産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始から 1、2、3、4、5、又は 6 週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大 50、60、70、80、90、100 倍、又はそれ以上の T L 1 A を産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大 50、60、70、80、90、100 倍、又はそれ以上の T L 1 A を産生する。

【0019】

一部の実施形態では、誘導レジメンは、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片は、200mg/用量、250mg/用量、300mg/用量、350mg/用量、400mg/用量、450mg/用量、500mg/用量、550mg/用量、600mg/用量、650mg/用量、700mg/用量、750mg/用量、800mg/用量、850mg/用量、900mg/用量、950mg/用量、1000mg/用量、1100mg/用量、1200mg/用量、1250mg/用量、1300mg/用量、1400mg/用量、1500mg/用量、1600mg/用量、1700mg/用量、1750mg/用量、1800mg/用量、1900mg/用量、又は 2000mg/用量で投与される。

【0020】

一部の実施形態では、誘導レジメンは、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の複数回投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、(i) 0 週目に 1000mg/用量、2 週目に 1000mg/用量、6 週目に 1000mg/用量、及び 10 週目に 1000mg/用量、(ii) 0 週目に 500mg/用量、2 週目に 500mg/用量、6 週目に 500mg/用量、及び 10 週目に 500mg/用量、(iii) 0 週目に 1000mg/用量、2 週目に 1000mg/用量、6 週目に 1000mg/用量、及び 10 週目に 500mg/用量、(iv) 0 週目に 1000mg/用量、2 週目に 1000mg/用量、6 週目に 500mg/用量、及び 10 週目に 500mg/用量、又は (v) 0 週目に 1000mg/用量、2 週目に 500mg/用量、6 週目に 500mg/用量、及び 10 週目に 500mg/用量の投与を含む。

【0021】

一部の実施形態では、誘導レジメンは、2000、1950、1900、1850、1800、1750、1700、1650、1600、1550、1500、1450、1400、1350、1300、1250、1200、1150、1100、1050、1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、又は 200mg/用量の投与を含む

。一部の実施形態では、誘導レジメンは、2、4、6、又は8週間に1回の投与を含む。
 一部の実施形態では、誘導レジメンは、最初の2回の投与については2又は4週間に1回、次いで、残りの誘導レジメンについては2、4、6、又は8週間に1回の投与を含む。

【0022】

一部の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大10、15、20、25、30、35、40、45、50倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中に、対照対象における対応する組織と比較して、最大10、15、20、25、30、35、40、45、50倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始から1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、若しくは52週間以内、又はそれ以上で、対照対象における対応する組織と比較して、最大10、15、20、25、30、35、40、45、50倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。

【0023】

一部の実施形態では、維持レジメンは、抗TL1A抗体又は抗原結合断片の複数回投与を含む。一部の実施形態では、維持レジメンは、(i) 2週間ごとに500mg/用量、(ii) 2週間ごとに400mg/用量、(iii) 2週間ごとに300mg/用量、(iv) 2週間ごとに250mg/用量、(v) 2週間ごとに200mg/用量、(vi) 2週間ごとに150mg/用量、(vii) 2週間ごとに100mg/用量、(viii) 2週間ごとに50mg/用量、(ix) 4週間ごとに500mg/用量、(x) 4週間ごとに400mg/用量、(xi) 4週間ごとに300mg/用量、(xii) 4週間ごとに250mg/用量、(xiii) 4週間ごとに200mg/用量、(xiv) 4週間ごとに150mg/用量、(xv) 4週間ごとに100mg/用量、(xvi) 4週間ごとに50mg/用量、(xvii) 6週間ごとに500mg/用量、(xviii) 6週間ごとに400mg/用量、(xix) 6週間ごとに300mg/用量、(xx) 6週間ごとに250mg/用量、(xxi) 6週間ごとに200mg/用量、(xxii) 6週間ごとに150mg/用量、(xxiii) 6週間ごとに100mg/用量、(xxiv) 6週間ごとに50mg/用量、(xxv) 8週間ごとに500mg/用量、(xxvi) 8週間ごとに400mg/用量、(xxvii) 8週間ごとに300mg/用量、(xxviii) 8週間ごとに250mg/用量、(xxix) 8週間ごとに200mg/用量、(xxx) 8週間ごとに150mg/用量、(xxxi) 8週間ごとに100mg/用量、又は(xxxx) 8週間ごとに50mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。

【0024】

一部の実施形態では、維持レジメンは、1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100、又は50mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一部の実施形態では、維持レジメンは、2、4、6、8、10、又は12週間に1回の抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一部の実施形態では、維持レジメンは、4週間ごとに250mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一部の実施形態では、維持レジメンは、4週間ごとに100mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一部の実施形態では、維持レジメンは、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、40、44、48、又は52週間継続する。

【0025】

一部の実施形態では、抗体又は抗原結合断片は、単量体TL1A及び三量体TL1Aの両方に結合し、抗体又は抗原結合断片は、TL1AのDR3への結合を遮断する。一部の実施形態では、対象の血液中の単量体TL1Aの少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、9

10

20

30

40

50

3%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%は、抗TL1A抗体又は抗原結合断片によって占有される。一部の実施形態では、対象の血液中の三量体TL1Aの少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%は、抗TL1A抗体又は抗原結合断片によって占有される。

【0026】

一部の実施形態では、解離平衡定数 (K_D -monomer) によって測定される、抗体又は抗原結合断片の単量体TL1Aへの結合アフィニティは、解離平衡定数 (K_D -trimer) によって測定される、抗体又は抗原結合断片の三量体TL1Aへの結合アフィニティに相当する。一部の実施形態では、 K_D -monomerが、 K_D -trimerの1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10倍以内にある。一部の実施形態では、 K_D -monomerは、0.06 nM以下である。一部の実施形態では、 K_D -trimerは、0.06 nM以下である。

10

【0027】

一部の実施形態では、対象は、全身性硬化症関連間質性肺疾患、特発性肺線維症、ウイルス誘導性肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、及び肺炎からなる群から選択される1つ以上の炎症状態を有する。

【0028】

一部の実施形態では、対象は、慢性肺障害、特発性間質性肺炎、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺炎、血管炎、間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性気管支炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、ベーチェット病、全身性硬化症関連間質性肺疾患、若しくは嚢胞性線維症、又はそれらの組み合わせを有する。

20

【0029】

一部の実施形態では、有効用量又は誘導レジメンは、用量決定方法によって決定され、用量決定方法は、(i) 正常な参照組織におけるTL1A産生と比較して、病変組織におけるTL1A過剰産生のパラメータを受け取ることと、(ii) (i) で受け取ったパラメータを、統合された全身生理学ベースの薬物動態 (PBPK) モデル又は集団薬物動態モデル (popPK) に統合することと、(iii) 工程 (a) 後の対象の疾患組織におけるTL1Aの濃度が、肺炎及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織におけるTL1Aの濃度未満であるような有効用量又は誘導レジメンを決定することと、を含む。一部の実施形態では、TL1A過剰産生のパラメータは、正常な参照組織におけるTL1A産生と比較して、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200倍、又はそれ以上の過剰産生である。

30

【0030】

一部の実施形態では、維持レジメンは、用量決定方法によって決定され、用量決定方法は、(i) 正常な参照組織におけるTL1A産生と比較して、疾患組織におけるTL1A過剰産生のパラメータを受け取ることと、(ii) (i) で受け取ったパラメータを、統合された全身生理学ベースの薬物動態 (PBPK) モデル又は集団薬物動態モデル (popPK) に統合することと、(iii) 工程 (c) 後の対象の疾患組織におけるTL1Aの濃度が、肺炎及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織におけるTL1Aの濃度未満であるような維持レジメンを決定することと、を含む。一部の実施形態では、TL1A過剰産生のパラメータは、正常な参照組織におけるTL1A産生と比較して、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100倍、又はそれ以上の過剰産生である。

40

【0031】

一部の実施形態では、用量決定方法における工程 (i) は、抗体のTL1Aへの会合速度 (k_{on-mAb})、抗体のTL1Aからの解離速度 ($k_{off-mAb}$)、正常組織に

50

におけるTL1Aの合成速度($k_{syn-normal}$)、疾患組織におけるTL1Aの合成速度($k_{syn-disease}$)、及び／又はTL1Aの分解速度($k_{deg-total-TL1A}$)を受け取ることを更に含む。一部の実施形態では、抗体のTL1Aへの会合速度(k_{on-mAb})は、抗体の単量体TL1Aへの会合速度($k_{on-monomer}$)及び抗体の三量体TL1Aへの会合速度($k_{on-trimer}$)を含み、抗体のTL1Aからの解離速度($k_{off-mAb}$)は、抗体の単量体TL1Aからの解離速度($k_{off-monomer}$)及び抗体の三量体TL1Aからの解離速度($k_{off-trimer}$)を含み、かつ／又はTL1Aの分解速度($k_{deg-total-TL1A}$)は、単量体TL1Aの分解速度($k_{deg-TL1A-monomer}$)及び三量体TL1Aの分解速度($k_{deg-TL1A-trimer}$)を含む。

10

【0032】

一部の実施形態では、用量決定方法における工程(i)は、抗体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-mAb-FcRn}$)、抗体のFcRnからの解離速度($k_{off-mAb-FcRn}$)、抗体-TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-TL1A)-FcRn}$)、及び／又は抗体-TL1A複合体のFcRnからの解離速度($k_{off-(mAb-TL1A)-FcRn}$)を受け取ることを更に含む。一部の実施形態では、抗体-TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-TL1A)-FcRn}$)は、抗体-単量体-TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$)及び抗体-三量体-TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-triTL1A)-FcRn}$)を含み、かつ／又は抗体-TL1A複合体のFcRnからの解離速度($k_{off-(mAb-TL1A)-FcRn}$)は、抗体-単量体-TL1A複合体のFcRnからの解離速度($k_{off-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$)及び抗体-三量体-TL1A複合体のFcRnからの解離速度($k_{off-(mAb-triTL1A)-FcRn}$)を含む。

20

【0033】

一部の実施形態では、用量決定方法における工程(i)は、抗体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度($k_{deg-mAb-FcRn}$)を受け取ることを更に含む。一部の実施形態では、抗体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度($k_{deg-mAb-FcRn}$)は、抗体-単量体-TL1A複合体が結合したFcRnに対する抗体のクリアランス速度($k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$)及び抗体-三量体-TL1A複合体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度($k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$)を含む。一部の実施形態では、用量決定方法において、(1) $k_{on-monomer}$ 及び $k_{on-trimer}$ は、同一であるか、又は異なる、(2) $k_{off-monomer}$ 及び $k_{off-trimer}$ は、同一であるか、又は異なる、(3) $k_{deg-monomer}$ 及び $k_{deg-trimer}$ は、同一であるか、又は異なる、(4) $k_{on-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ 及び $k_{on-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる、(5) $k_{on-mAb-FcRn}$ 及び $k_{on-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる、(6) $k_{on-mAb-FcRn}$ 及び $k_{on-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる、(7) $k_{off-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ 及び $k_{off-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる、(8) $k_{off-mAb-FcRn}$ 及び $k_{off-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる、(9) $k_{off-mAb-FcRn}$ 及び $k_{off-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる、(10) $k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ 及び $k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる、(11) $k_{deg-mAb-FcRn}$ 及び $k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる、(12) $k_{deg-mAb-FcRn}$ 及び $k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる、(13) (1)～(12)の任意の組み合わせである。一部の実施形態では、用量決定方法において、 $k_{syn-disease}$ が、 $k_{syn-normal}$ の最大10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、6

30

40

50

5、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200倍、又はそれ以上である。一部の実施形態では、用量決定方法における工程(i)は、TL1A三量体化の速度($k_{on-TL1A-monomer-to-trimer}$)及び／又はTL1A単量体化の速度($k_{off-TL1A-trimer-to-monomer}$)を受け取ることを更に含む。

【0034】

一態様では、本明細書において、肺炎症及び／又は肺線維症を有する対象に抗TL1A抗体を投与するための有効用量レジメンを決定する方法であって、方法が、(a)正常な参照組織におけるTL1A産生と比較して、疾患組織におけるTL1A過剰産生のパラメータを受け取ることと、(b)(a)で受け取ったパラメータを、統合された全身生理学ベースの薬物動態(PBPK)モデルに統合することと、(c)有効用量レジメンの実施の後、肺炎症及び／又は肺線維症を有する対象の疾患組織におけるTL1Aの濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織におけるTL1Aの濃度未満であるような(b)からのPBPKモデルで抗TL1A抗体の有効用量レジメンを決定することと、を含み、疾患組織が、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか1つ以上を含む、方法が提供される。

10

【0035】

一態様では、本明細書において、肺炎症及び／又は肺線維症を有する対象に抗TL1A抗体を投与するための有効用量レジメンを決定する方法であって、方法が、(a)正常な参照組織におけるTL1A産生と比較して、疾患組織におけるTL1A過剰産生のパラメータを受け取ることと、(b)(a)で受け取ったパラメータを集団薬物動態(popPK)モデルに統合することと、(c)有効用量レジメンの実施の後、肺炎症及び／又は肺線維症を有する対象の疾患組織におけるTL1Aの濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織におけるTL1Aの濃度未満であるような(b)からのpopPKモデルで抗TL1A抗体の有効用量レジメンを決定することと、を含み、疾患組織が、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか1つ以上を含む、方法が提供される。

20

30

【0036】

投与量決定方法の一部の実施形態では、TL1A過剰産生のパラメータは、正常な参照組織におけるTL1A産生と比較して、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200倍、又はそれ以上の過剰産生である。用量決定方法の一部の実施形態では、工程(a)は、抗体のTL1Aへの会合速度(k_{on-mAb})、抗体のTL1Aからの解離速度($k_{off-mAb}$)、正常組織におけるTL1Aの合成速度($k_{syn-normal}$)、疾患組織におけるTL1Aの合成速度($k_{syn-disease}$)、及び／又はTL1Aの分解速度($k_{deg-total-TL1A}$)を受け取ることを更に含む。

40

【0037】

用量決定方法の一部の実施形態では、抗体のTL1Aへの会合速度(k_{on-mAb})は、抗体の単量体TL1Aへの会合速度($k_{on-monomer}$)及び抗体の三量体TL1Aへの会合速度($k_{on-trimer}$)を含み、抗体のTL1Aからの解離速度($k_{off-mAb}$)は、抗体の単量体TL1Aからの解離速度($k_{off-monomer}$)及び抗体の三量体TL1Aからの解離速度($k_{off-trimer}$)を含み、かつ／又はTL1Aの分解速度($k_{deg-total-TL1A}$)は、単量体TL1Aの分解速度($k_{deg-TL1A-monomer}$)及び三量体TL1Aの分解速度($k_{deg-TL1A-trimer}$)を含む。用量決定方法の一部の実施形態では、工程(a)は、抗体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-mAb-FcRn}$)、抗体のFcRnからの解離速度(k_{off

50

$f-mAb-FcRn$ ）、抗体-TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度（ $k_{on}-(mAb-TL1A)-FcRn$ ）、及び／又は抗体-TL1A複合体のFcRnからの解離速度（ $k_{off}-(mAb-TL1A)-FcRn$ ）を受け取ることを含む。

【0038】

用量決定方法の一部の実施形態では、抗体-TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度（ $k_{on}-(mAb-TL1A)-FcRn$ ）は、抗体-単量体-TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度（ $k_{on}-(mAb-monoTL1A)-FcRn$ ）及び抗体-三量体-TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度（ $k_{on}-(mAb-triTL1A)-FcRn$ ）を含み、かつ／又は抗体-TL1A複合体のFcRnからの解離速度（ $k_{off}-(mAb-TL1A)-FcRn$ ）は、抗体-単量体-TL1A複合体のFcRnからの解離速度（ $k_{off}-(mAb-monoTL1A)-FcRn$ ）及び抗体-三量体-TL1A複合体のFcRnからの解離速度（ $k_{off}-(mAb-triTL1A)-FcRn$ ）を含む。

10

【0039】

用量決定方法の一部の実施形態では、工程（a）は、抗体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg}-mAb-FcRn$ ）を受け取ることを更に含む。用量決定方法の一部の実施形態では、抗体が結合したFcRn受容体の前記クリアランス速度（ $k_{deg}-mAb-FcRn$ ）は、抗体-単量体-TL1A複合体が結合したFcRnに対する抗体のクリアランス速度（ $k_{deg}-(mAb-monoTL1A)-FcRn$ ）及び抗体-三量体-TL1A複合体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg}-(mAb-triTL1A)-FcRn$ ）を更に含む。

20

【0040】

用量決定方法の一部の実施形態では、対象は、全身性硬化症関連間質性肺疾患、特発性肺線維症、ウイルス誘導性肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、及び肺炎からなる群から選択される1つ以上の炎症状態を有する。用量決定方法の一部の実施形態では、対象は、慢性肺障害、特発性間質性肺炎、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺肺炎、血管炎、間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質性肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性気管支炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、ベーチェット病、全身性硬化症関連間質性肺疾患、若しくは囊胞性線維症、又はそれらの組み合わせを有する。

30

【0041】

用量決定方法の一部の実施形態では、用量決定方法において、（1） $k_{on}-monomer$ 及び $k_{on}-trimer$ は、同一であるか、若しくは異なるか、（2） $k_{off}-monomer$ 及び $k_{off}-trimer$ は、同一であるか、若しくは異なるか、（3） $k_{deg}-monomer$ 及び $k_{deg}-trimer$ は、同一であるか、若しくは異なるか、（4） $k_{on}-(mAb-monoTL1A)-FcRn$ 及び $k_{on}-(mAb-triTL1A)-FcRn$ は、同一であるか、若しくは異なるか、（5） $k_{on}-mAb-FcRn$ 及び $k_{on}-(mAb-monoTL1A)-FcRn$ は、同一であるか、若しくは異なるか、（6） $k_{on}-mAb-FcRn$ 及び $k_{on}-(mAb-triTL1A)-FcRn$ は、同一であるか、若しくは異なるか、（7） $k_{off}-(mAb-monoTL1A)-FcRn$ 及び $k_{off}-(mAb-triTL1A)-FcRn$ は、同一であるか、若しくは異なるか、（8） $k_{off}-mAb-FcRn$ 及び $k_{off}-(mAb-monoTL1A)-FcRn$ は、同一であるか、若しくは異なるか、（9） $k_{off}-mAb-FcRn$ 及び $k_{off}-(mAb-triTL1A)-FcRn$ は、同一であるか、若しくは異なるか、（10） $k_{deg}-(mAb-monoTL1A)-FcRn$ 及び $k_{deg}-(mAb-triTL1A)-FcRn$ は、同一であるか、若しくは異なるか、（11） $k_{deg}-mAb-FcRn$ 及び $k_{deg}-(mAb-triTL1A)-FcRn$ は、同一であるか、若しくは異なるか、（12） $k_{deg}-mAb-FcRn$ 及び $k_{deg}-(mAb-monoTL1A)-FcRn$ は、同一であるか、若しくは異なるか、又は（13）（1）～（12）の任意の組み合わせである。

40

【0042】

50

用量決定方法の一部の実施形態では、用量決定方法において、 $k_{syn-disease}$ が、 $k_{syn-normal}$ の最大 10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200 倍、又はそれ以上である。

【0043】

用量決定方法の一部の実施形態では、有効用量レジメンは、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の誘導レジメンを含む。用量決定方法の一部の実施形態では、有効用量レジメンは、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の維持レジメンを含む。用量決定方法の一部の実施形態では、誘導レジメン及び維持レジメンは、同一である。用量決定方法の一部の実施形態では、誘導レジメン及び維持レジメンは、異なる。用量決定方法の一部の実施形態では、維持レジメンは、誘導レジメンの後に施される。

【0044】

用量決定方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中に、対照対象における対応する組織と比較して、最大 50、60、70、80、90、100 倍、又はそれ以上の T L 1 A を産生する。用量決定方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始から 1、2、3、4、5、又は 6 週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大 50、60、70、80、90、100 倍、又はそれ以上の T L 1 A を産生する。用量決定方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大 50、60、70、80、90、100 倍、又はそれ以上の T L 1 A を産生する。用量決定方法の一部の実施形態では、誘導レジメンは、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。用量決定方法の一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片は、200 mg / 用量、250 mg / 用量、300 mg / 用量、350 mg / 用量、400 mg / 用量、450 mg / 用量、500 mg / 用量、550 mg / 用量、600 mg / 用量、650 mg / 用量、700 mg / 用量、750 mg / 用量、800 mg / 用量、850 mg / 用量、900 mg / 用量、950 mg / 用量、1000 mg / 用量、1100 mg / 用量、1200 mg / 用量、1250 mg / 用量、1300 mg / 用量、1400 mg / 用量、1500 mg / 用量、1600 mg / 用量、1700 mg / 用量、1750 mg / 用量、1800 mg / 用量、1900 mg / 用量、又は 2000 mg / 用量で投与される。

【0045】

用量決定方法の一部の実施形態では、誘導レジメンは、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の複数回投与を含む。用量決定方法の一部の実施形態では、誘導レジメンは、(i) 0 週目に 1000 mg / 用量、2 週目に 1000 mg / 用量、6 週目に 1000 mg / 用量、及び 10 週目に 1000 mg / 用量、(ii) 0 週目に 500 mg / 用量、2 週目に 500 mg / 用量、6 週目に 500 mg / 用量、及び 10 週目に 500 mg / 用量、(iii) 0 週目に 1000 mg / 用量、2 週目に 1000 mg / 用量、6 週目に 1000 mg / 用量、及び 10 週目に 500 mg / 用量、(iv) 0 週目に 1000 mg / 用量、2 週目に 1000 mg / 用量、6 週目に 500 mg / 用量、及び 10 週目に 500 mg / 用量、又は (v) 0 週目に 1000 mg / 用量、2 週目に 500 mg / 用量、6 週目に 500 mg / 用量、及び 10 週目に 500 mg / 用量の投与を含む。

【0046】

用量決定方法の一部の実施形態では、誘導レジメンは、2000、1950、1900、1850、1800、1750、1700、1650、1600、1550、1500、1450、1400、1350、1300、1250、1200、1150、1100、1050、1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、又は 200 mg / 用量の投与を含む。用量決定方法の一部の実施形態では、誘導レジメンは、2、4、6、又は 8 週間に 1 回の投与を含む。用量決定方法の一部の実施形態では、誘導レジメンは、最初の 2 回の投与については 2 又は 4 週間に 1 回、次いで、残りの誘導レジメンについては

2、4、6、又は8週間に1回の投与を含む。

【0047】

投与量決定方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大10、15、20、25、30、35、40、45、50倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。投与量決定方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中に、対照対象における対応する組織と比較して、最大10、15、20、25、30、35、40、45、50倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。用量決定方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始から1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、若しくは52週間以内、又はそれ以上で、対照対象における対応する組織と比較して、最大10、15、20、25、30、35、40、45、50倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。

10

【0048】

用量決定方法の一部の実施形態では、維持レジメンは、抗TL1A抗体又は抗原結合断片の複数回投与を含む。用量決定方法の一部の実施形態では、維持レジメンは、(i) 2週間ごとに500mg/用量、(ii) 2週間ごとに400mg/用量、(iii) 2週間ごとに300mg/用量、(iv) 2週間ごとに250mg/用量、(v) 2週間ごとに200mg/用量、(vi) 2週間ごとに150mg/用量、(vii) 2週間ごとに100mg/用量、(viii) 2週間ごとに50mg/用量、(ix) 4週間ごとに500mg/用量、(x) 4週間ごとに400mg/用量、(xi) 4週間ごとに300mg/用量、(xii) 4週間ごとに250mg/用量、(xiii) 4週間ごとに200mg/用量、(xiv) 4週間ごとに150mg/用量、(xv) 4週間ごとに100mg/用量、(xvi) 4週間ごとに50mg/用量、(xvii) 6週間ごとに500mg/用量、(xviii) 6週間ごとに400mg/用量、(xix) 6週間ごとに300mg/用量、(xx) 6週間ごとに250mg/用量、(xxi) 6週間ごとに200mg/用量、(xxii) 6週間ごとに150mg/用量、(xxiii) 6週間ごとに100mg/用量、(xxiv) 6週間ごとに50mg/用量、(xxv) 8週間ごとに500mg/用量、(xxvi) 8週間ごとに400mg/用量、(xxvii) 8週間ごとに300mg/用量、(xxviii) 8週間ごとに250mg/用量、(xxix) 8週間ごとに200mg/用量、(xxx) 8週間ごとに150mg/用量、(xxxi) 8週間ごとに100mg/用量、又は(xxxii) 8週間ごとに50mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。

20

30

【0049】

用量決定方法の一部の実施形態では、維持レジメンは、1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100、又は50mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。用量決定方法の一部の実施形態では、維持レジメンは、2、4、6、8、10、又は12週間に1回の抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。用量決定方法の一部の実施形態では、維持レジメンは、4週間ごとに250mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。用量決定方法の一部の実施形態では、維持レジメンは、4週間ごとに100mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。用量決定方法の一部の実施形態では、維持レジメンは、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、40、44、48、又は52週間継続する。

40

【0050】

用量決定方法の一部の実施形態では、有効用量レジメンは、少なくとも4週間、8週間、12週間、4か月間、5か月間、6か月間、7か月間、8か月間、9か月間、10か月間、11か月間、12か月間、2年間、及びそれ以上の間、対象の疾患組織におけるTL1Aの濃度を、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織におけるTL1Aの濃度未満に維持する。

50

【0051】

用量決定方法の一部の実施形態では、工程(a)は、TL1A三量体化の速度($k_{on-TL1A-monomer-to-trimer}$)及び／又はTL1A単量体化の速度($k_{off-TL1A-trimer-to-monomer}$)を受け取ることを更に含む。

【0052】

本明細書に提供される使用／治療の方法及び用量決定の方法を含む、本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、TL1Aの濃度は、遊離TL1Aの濃度である。

【0053】

一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号1によって記載されるアミノ酸配列を含むHCDR1、配列番号2～5のうちのいずれか1つによって記載されるアミノ酸配列を含むHCDR2、及び配列番号6～9のうちのいずれか1つによって記載されるアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変領域と、配列番号10によって記載されるアミノ酸配列を含むLCDR1、配列番号11によって記載されるアミノ酸配列を含むLCDR2、及び配列番号12～15のうちのいずれか1つによって記載されるアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変領域と、を含む。ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号401、407、413、又は450によって記載されるHCDR1を含む。ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号402、408、414、又は451によって記載されるHCDR2を含む。ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号403、409、415、又は452によって記載されるHCDR3を含む。ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号404、410、416、又は453によって記載されるLCDR1を含む。ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号405、411、417、又は454によって記載されるLCDR2を含む。ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号406、412、418、又は455によって記載されるLCDR3を含む。

【0054】

一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、ヒトIGHV1-46*02フレームワーク又は改変されたヒトIGHV1-46*02フレームワークを含む重鎖可変フレームワーク領域と、ヒトIGKV3-20フレームワーク又は改変されたヒトIGKV3-20フレームワークを含む軽鎖可変フレームワーク領域と、を含み、重鎖可変フレームワーク領域及び軽鎖可変フレームワーク領域は、ヒトIGHV1-46*02フレームワーク及びヒトIGKV3-20フレームワークから9つ未満のアミノ酸改変を集合的に含む。

【0055】

一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号101～169又は420～427のうちのいずれか1つと少なくとも96%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号201～220又は430～437のうちのいずれか1つと少なくとも96%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、を含む。

【0056】

一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号301
X1VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS [HCDR1] WVX2QX3
PGQGLEWXX4G [HCDR2] RX5TX6TX7DTSTSTX8YX9ELSS
SLRSEDTAVYYCAR [HCDR3] WGQGTTVTVSSを含む重鎖可変領域と、配列番号303
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC [LCDR1] WYQQKPGQAP
RX10X11IY [LCDR2] GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP
EDFAVYYC [LCDR3] FGGGTGLEIKを含む軽鎖可変領域と、を含み、
X1～X11の各々が、独立して、A、R、N、D、C、Q、E、G、H、I、L、K、
M、F、P、S、T、W、Y、又はVから選択され、HCDR1が、配列番号1によって
記載されるアミノ酸配列を含み、HCDR2が、配列番号2～5のうちのいずれか1つに
よって記載されるアミノ酸配列を含み、HCDR3が、配列番号6～9のうちのいずれか
1つによって記載されるアミノ酸配列を含み、LCDR1が、配列番号10によって記載

されるアミノ酸配列を含み、L C D R 2 が、配列番号 1 1 によって記載されるアミノ酸配列を含み、L C D R 3 が、配列番号 1 2 又は 1 3 のうちのいずれか 1 つによって記載されるアミノ酸配列を含む。

【図面の簡単な説明】

【0057】

特許又は出願書類は、カラーで作成された少なくとも 1 つの図面を含有する。カラーの図面を含むこの特許又は特許出願公開のコピーは、要求及び必要な料金の支払いに応じて、特許庁によって提供される。

【0058】

例示的な実施形態は、参照図面に示される。本明細書に開示される実施形態及び図は、限定的ではなく例示的であるとみなされることが意図される。

10

【0059】

【図 1 A】抗 T L 1 A 抗体の分析サイズ排除クロマトグラフィーのクロマトグラムを示す。大きなピーク（主ピーク）は、単量体画分に対応する。単量体サンプルの割合は、各抗体について示される。図 1 A は、抗体 A 1 9 3、A 1 9 4、及び A 1 9 5 のクロマトグラフを示す。図 1 B は、抗体 A 1 9 6、A 1 9 7、及び A 1 9 8 のクロマトグラフを示す。図 1 C は、抗体 A 1 9 9、A 2 0 0、及び A 2 0 1 のクロマトグラフを示す。

【図 1 B】抗 T L 1 A 抗体の分析サイズ排除クロマトグラフィーのクロマトグラムを示す。大きなピーク（主ピーク）は、単量体画分に対応する。単量体サンプルの割合は、各抗体について示される。図 1 A は、抗体 A 1 9 3、A 1 9 4、及び A 1 9 5 のクロマトグラフを示す。図 1 B は、抗体 A 1 9 6、A 1 9 7、及び A 1 9 8 のクロマトグラフを示す。図 1 C は、抗体 A 1 9 9、A 2 0 0、及び A 2 0 1 のクロマトグラフを示す。

20

【図 1 C】抗 T L 1 A 抗体の分析サイズ排除クロマトグラフィーのクロマトグラムを示す。大きなピーク（主ピーク）は、単量体画分に対応する。単量体サンプルの割合は、各抗体について示される。図 1 A は、抗体 A 1 9 3、A 1 9 4、及び A 1 9 5 のクロマトグラフを示す。図 1 B は、抗体 A 1 9 6、A 1 9 7、及び A 1 9 8 のクロマトグラフを示す。図 1 C は、抗体 A 1 9 9、A 2 0 0、及び A 2 0 1 のクロマトグラフを示す。

【図 2】抗 T L 1 A 抗体でのヒト血液中のインターフェロンガンマの阻害を示す。

【図 3 A】予測された粘度と測定された粘度との間の比較を示す。

【図 3 B】粘度に対する pH 及びタンパク質濃度の影響を実証する P L S モデルを示す。図 3 B は、P L S グラフ（P L S グラフの x 軸は、p H であり、y 軸は、タンパク質濃度（m g / m l）であり、z 軸は、粘度（m P a - s）である）を示し、図 3 C は、m g / m l の抗 T L 1 A 抗体濃度（x 軸）に対する予測された粘度（y 軸、m P a - s）のモデルを示し、図 3 D は、実際の粘度（x 軸、m P a - s）に対する推定された粘度（y 軸、m P a - s）のモデルを示す。

30

【図 3 C】粘度に対する pH 及びタンパク質濃度の影響を実証する P L S モデルを示す。図 3 B は、P L S グラフ（P L S グラフの x 軸は、p H であり、y 軸は、タンパク質濃度（m g / m l）であり、z 軸は、粘度（m P a - s）である）を示し、図 3 C は、m g / m l の抗 T L 1 A 抗体濃度（x 軸）に対する予測された粘度（y 軸、m P a - s）のモデルを示し、図 3 D は、実際の粘度（x 軸、m P a - s）に対する推定された粘度（y 軸、m P a - s）のモデルを示す。

40

【図 3 D】粘度に対する pH 及びタンパク質濃度の影響を実証する P L S モデルを示す。図 3 B は、P L S グラフ（P L S グラフの x 軸は、p H であり、y 軸は、タンパク質濃度（m g / m l）であり、z 軸は、粘度（m P a - s）である）を示し、図 3 C は、m g / m l の抗 T L 1 A 抗体濃度（x 軸）に対する予測された粘度（y 軸、m P a - s）のモデルを示し、図 3 D は、実際の粘度（x 軸、m P a - s）に対する推定された粘度（y 軸、m P a - s）のモデルを示す。

【図 3 E】粘度に対する pH 対アセテート濃度の影響を示す。

【図 3 F】粘度に対する N a C l 対スクロースの影響を示す。

【図 3 G】粘度に対する A r g - H C l 対 L y s - H C l の影響を示す。粘度の単位は、

50

m P a - s である。矢印は、最も高い粘度の領域を指す。星は、最も低い粘度の領域に対応する。

【図 4 A】高分子量 (H M W) 凝集体に対する影響のための P L S 1 モデルを示す。

【図 4 B】凝集に対する p H 対アセテートの影響を示す。

【図 4 C】スクロース対 N a C l 濃度の影響を示す。

【図 4 D】凝集に対する A r g - H C l 対 L y s - H C l の影響を示す。

【図 4 E】スクロース濃度対 L y s - H C l 濃度の影響を示す。

【図 5 A】2 週間及び 2 5 ° C での主ピークの予測された喪失対測定された喪失を示す。

【図 5 B】C E X プロファイルにおける主ピークの喪失に対する p H 及びタンパク質濃度の影響を示す。

【図 5 C】C E X プロファイルにおける主ピークの喪失に対する p H 及びアセテート濃度の影響を示す。

【図 5 D】C E X プロファイルにおける主ピークの喪失に対するスクロース及び N a C l 濃度の影響を示す。

【図 5 E】C E X プロファイルにおける主ピークの喪失に対する L y s - H C l 及びスクロース濃度の影響を示す。

【図 6 A】S E C による攪拌での単量体の喪失を示す。

【図 6 B】S E C による凍結融解での単量体の喪失を示す。

【図 7 A】抗 T L 1 A 抗体がカニクイザル及びヒト T L 1 A に結合するが、マウス又はラット T L 1 A には結合しないことを示す。各タンパク質についての E L I S A を少なくとも 3 回実施した。代表的な実験からのデータが示され、平均 ± S D である。略語：A = 吸光度、A b = 抗体、C y n o = カニクイザル、n m = ナノメートル、n M = ナノモル。

【図 7 B】E L I S A において測定された、カニクイザルに対する抗 T L 1 A の I V 用量の増加に伴って増加した s T L 1 A の平均レベルを示す。サンプルを、2 回の別々の機会に三重でアッセイした。提示されるデータは、群当たり 3 匹の動物の平均 T L 1 A 濃度 ± S D である。アイソタイプ対照抗体を投与された動物から収集されたサンプルを円で示し、抗 T L 1 A を投与された動物から収集されたサンプルを三角形及び正方形で示す。略語：h r = 時間、k g = キログラム、m g = ミリグラム、m L = ミリリットル、n g = ナノグラム、T L 1 A = 腫瘍壊死因子様サイトカイン 1 A。

【図 8】T L 1 A が、D R 3 への結合を介して炎症及び線維症を駆動することを示す。

【図 9】A ~ C は、組換えヒト T L 1 A (r h T L 1 A) のサイズ排除クロマトグラフィー (S E C) プロファイルを示す。簡潔には、r h T L 1 A を A l e x a f l u o r 4 8 8 (A F 4 8 8) で標識し、正常なヒト血清 (N H S) にスパイクした。図 9 A では、単独で注射した場合、r h T L 1 A S E C プロファイルは、S E C 上に 2 つのピークを示し、T L 1 A の三量体形態及び単量体形態を表している。図 9 B では、r h T L 1 A を対照参照抗体とともに事前インキュベートすると、三量体ピークが左方向にシフトし、参照抗体及び三量体 r h T L 1 A のより大きな複合体形成が示された。単量体ピークにシフトはなく、参照抗体が三量体 r h T L 1 A にのみ結合することを示している。図 9 C では、r h T L 1 A を A 2 1 9 とともに事前インキュベートすると、三量体ピーク及び単量体 r h T L 1 A ピークの両方がシフトし、したがって、A 2 1 9 が T L 1 A の三量体形態及び単量体形態の両方に結合することを示している。

【図 1 0 A】全身生理学ベースの薬物動態 (P B P K) モデルを示す。

【図 1 0 B】モノクローナル抗体 (m A b)、リガンド、及び m A b とリガンドとの間の複合体の P K を特徴付けるために使用される統合された全身 P B P K モデルの組織レベルの図を示す。

【図 1 1 A】示される用量での A 2 1 9 の注射の後の、各場合における、統合された全身 P B P K (実線の曲線) によって予測された m A b の薬物動態と、健常なボランティアにおいて観察された m A b の薬物動態 (同じ様式で示される同じ対象からの点を有する様々な点) との比較を示す。

【図 1 1 B】示される用量で A 2 1 9 を注射した後の、各場合における、統合された全身

10

20

30

40

50

P B P Kによって予測されたT L 1 A濃度と、健常なボランティアで観察されたT L 1 A濃度との比較を示す。

【図12A】(i) T L 1 A単量体及び三量体の両方に結合する抗T L 1 A抗体A 2 1 9 (赤で示される、2つの曲線の上部、及びそのような曲線に伴う観察されたデータ点)、並びに(ii) T L 1 A三量体のみに結合する対照参照抗T L 1 A抗体(青で示される、2つの曲線の下部、及びそのような曲線に伴う観察されたデータ点)を注入した後の、血清中で観察されたT L 1 Aの濃度を示す。図12Aでは、実線の曲線は、モデルからの予測を示し、様々なドットは、示された抗体を注射した対象からの観察を示す。

【図12B】基礎レベル(任意の抗T L 1 A抗体の注射なし)での各場合における、予測された総T L 1 A濃度(単量体及び三量体、実線の曲線、並びにそのような曲線に伴う観察されたデータ点)、単量体T L 1 A濃度(細かい点線)、並びに三量体T L 1 A濃度(粗い点線)を示す。

【図12C】全身P B P Kモデル(実線、U C患者については上部の線、及びN H Vについては下部の線)によって予測された、及び観察された(様々な点)、健常なボランティア(N H V)及びU C患者における血清T L 1 A濃度を示す。

【図13A】モデルの適合性を実証する。図13Aは、T L 1 A三量体のみに結合する抗T L 1 A抗体を注入した後の、N H Vの血清中で観察されたT L 1 Aの濃度(ドット)、及び示された用量での観察に適合するモデルの予測(実線の曲線)を示す。Q 2 W X 3 = 2週間ごとに3回。図13Bは、T L 1 A三量体のみに結合する抗T L 1 A抗体を注入した後の、U C患者の血清中で観察されたT L 1 Aの濃度(ドット)、及び示された用量での観察に適合するモデルの予測(実線の曲線)を示す。Q 2 W X 7 = 2週間ごとに7回。

【図13B】モデルの適合性を実証する。図13Aは、T L 1 A三量体のみに結合する抗T L 1 A抗体を注入した後の、N H Vの血清中で観察されたT L 1 Aの濃度(ドット)、及び示された用量での観察に適合するモデルの予測(実線の曲線)を示す。Q 2 W X 3 = 2週間ごとに3回。図13Bは、T L 1 A三量体のみに結合する抗T L 1 A抗体を注入した後の、U C患者の血清中で観察されたT L 1 Aの濃度(ドット)、及び示された用量での観察に適合するモデルの予測(実線の曲線)を示す。Q 2 W X 7 = 2週間ごとに7回。

【図13C】N H Vの腸におけるT L 1 Aの濃度(モデルから予測された2本の線の黒色の実線、下部の線及びそのような線に伴う観察されたデータ点)及びU C患者の腸におけるT L 1 Aの濃度(2本の線の赤色の実線、上部の線)を示す。

【図14A】腸(14A)及び血清(14B)におけるT L 1 A産生の様々なパラメータに基づく、T L 1 Aのベースライン濃度を示す。図14A~14Bでは、1×は、N H Vにおけるベースラインであり、25×、50×、75×、及び100×は、腸におけるT L 1 A過剰産生の様々なパラメータを示す。

【図14B】腸(14A)及び血清(14B)におけるT L 1 A産生の様々なパラメータに基づく、T L 1 Aのベースライン濃度を示す。図14A~14Bでは、1×は、N H Vにおけるベースラインであり、25×、50×、75×、及び100×は、腸におけるT L 1 A過剰産生の様々なパラメータを示す。

【図15A】示される抗T L 1 A抗体A 2 1 9の様々な用量レジメン下でのT L 1 A過剰産生の様々なパラメータに従って、全身P B P Kモデルによって決定された、組織における遊離可溶性T L 1 Aの濃度を示す。

【図15B】示される抗T L 1 A抗体A 2 1 9の様々な用量レジメン下でのT L 1 A過剰産生の様々なパラメータに従って、全身P B P Kモデルによって決定された、組織における遊離可溶性T L 1 Aの濃度を示す。

【図15C】示される抗T L 1 A抗体A 2 1 9の様々な用量レジメン下でのT L 1 A過剰産生の様々なパラメータに従って、全身P B P Kモデルによって決定された、組織における遊離可溶性T L 1 Aの濃度を示す。

【図15D】示される抗T L 1 A抗体A 2 1 9の様々な用量レジメン下でのT L 1 A過剰産生の様々なパラメータに従って、全身P B P Kモデルによって決定された、組織における遊離可溶性T L 1 Aの濃度を示す。

10

20

30

40

50

【図 15 U】示される抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 の様々な用量レジメン下での T L 1 A 過剰産生の様々なパラメータに従って、全身 P B P K モデルによって決定された、組織におけ

50

る遊離可溶性 T L 1 A の濃度を示す。

【図 1 5 V】示される抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 の様々な用量レジメン下での T L 1 A 過剰産生の様々なパラメータに従って、全身 P B P K モデルによって決定された、組織における遊離可溶性 T L 1 A の濃度を示す。

【図 1 5 W】示される参照抗 T L 1 A 抗体の用量レジメン下での T L 1 A 過剰産生の様々なパラメータに従って、全身 P B P K モデルによって決定された、組織における遊離可溶性 T L 1 A を示す。

【図 1 5 X】参照抗 T L 1 A 抗体（赤、2つの曲線の上部曲線）又は A 2 1 9（緑、2つの曲線の下部曲線）で処置された対象における、モデル化された遊離可溶性 T L 1 A 濃度の比較を示す。図 1 5 W～1 5 Z では、参照抗体の軽鎖配列は、配列番号 3 8 2 であり、重鎖配列は、配列番号 3 8 3 であり、全身 P B P K モデルは、観察されるように、単量体及び三量体の連続した 6 0 : 4 0 比率での T L 1 A の単量体形態と三量体形態との間の急速平衡を使用する。図 1 5 A～1 5 Z の黒い実線は、N H V の組織における T L 1 A 濃度を示す。Q 2 W = 2 週間ごと。Q 4 W = 4 週間ごと。S C = 皮下。L D = 負荷用量（第 1 の用量）。4 W = 4 週目。D 1 = 1 日目。W 2、6、1 0 = 2 週目、6 週目、及び 1 0 週目。W 2、4、6、1 0 = 2 週目、4 週目、6 週目、及び 1 0 週目。E O W = 隔週。W 4、8、1 2 = 4 週目、8 週目、及び 1 2 週目。W 2、4、8、1 2 = 2 週目、4 週目、8 週目、及び 1 2 週目。s T L 1 A = 可溶性 T L 1 A。

【図 1 5 Y】参照抗 T L 1 A 抗体（赤、2つの曲線の上部曲線）又は A 2 1 9（緑、2つの曲線の下部曲線）で処置された対象における、モデル化された遊離可溶性 T L 1 A 濃度の比較を示す。図 1 5 W～1 5 Z では、参照抗体の軽鎖配列は、配列番号 3 8 2 であり、重鎖配列は、配列番号 3 8 3 であり、全身 P B P K モデルは、観察されるように、単量体及び三量体の連続した 6 0 : 4 0 比率での T L 1 A の単量体形態と三量体形態との間の急速平衡を使用する。図 1 5 A～1 5 Z の黒い実線は、N H V の組織における T L 1 A 濃度を示す。Q 2 W = 2 週間ごと。Q 4 W = 4 週間ごと。S C = 皮下。L D = 負荷用量（第 1 の用量）。4 W = 4 週目。D 1 = 1 日目。W 2、6、1 0 = 2 週目、6 週目、及び 1 0 週目。W 2、4、6、1 0 = 2 週目、4 週目、6 週目、及び 1 0 週目。E O W = 隔週。W 4、8、1 2 = 4 週目、8 週目、及び 1 2 週目。W 2、4、8、1 2 = 2 週目、4 週目、8 週目、及び 1 2 週目。s T L 1 A = 可溶性 T L 1 A。

【図 1 5 Z】参照抗 T L 1 A 抗体（赤、2つの曲線の上部曲線）又は A 2 1 9（緑、2つの曲線の下部曲線）で処置された対象における、モデル化された遊離可溶性 T L 1 A 濃度の比較を示す。図 1 5 W～1 5 Z では、参照抗体の軽鎖配列は、配列番号 3 8 2 であり、重鎖配列は、配列番号 3 8 3 であり、全身 P B P K モデルは、観察されるように、単量体及び三量体の連続した 6 0 : 4 0 比率での T L 1 A の単量体形態と三量体形態との間の急速平衡を使用する。図 1 5 A～1 5 Z の黒い実線は、N H V の組織における T L 1 A 濃度を示す。Q 2 W = 2 週間ごと。Q 4 W = 4 週間ごと。S C = 皮下。L D = 負荷用量（第 1 の用量）。4 W = 4 週目。D 1 = 1 日目。W 2、6、1 0 = 2 週目、6 週目、及び 1 0 週目。W 2、4、6、1 0 = 2 週目、4 週目、6 週目、及び 1 0 週目。E O W = 隔週。W 4、8、1 2 = 4 週目、8 週目、及び 1 2 週目。W 2、4、8、1 2 = 2 週目、4 週目、8 週目、及び 1 2 週目。s T L 1 A = 可溶性 T L 1 A。

【図 1 6 A】集団 P K モデルでの A 2 1 9 の適合プロットの良さを示す。

【図 1 6 B】集団 P K モデルでの A 2 1 9 の適合プロットの良さを示す。

【図 1 6 C】集団 P K モデルでの A 2 1 9 の適合プロットの良さを示す。

【図 1 6 D】集団 P K モデルでの A 2 1 9 の適合プロットの良さを示す。

【図 1 6 E】集団 P K モデルでの A 2 1 9 の適合プロットの良さを示す。

【図 1 6 F】集団 P K モデルでの A 2 1 9 の適合プロットの良さを示す。

【図 1 6 G】集団 P K モデルでの A 2 1 9 の適合プロットの良さを示す。

【図 1 6 H】集団 P K モデルでの A 2 1 9 の適合プロットの良さを示す。

【図 1 7 A】観察された A 2 1 9 濃度に対する p o p P K モデルから予測された A 2 1 9 濃度の視覚的予測チェックを示す。

【図 1 7 B】定常状態濃度を急速に達成するために p o p P K モデルで選択された誘導用量を示す。

【図 1 8】T 0、3、及び 6 か月での様々な製剤の A 2 1 9 サンプルの安定性について測定された 5℃での浸透圧を示す。

【図 1 9】T 0、3、及び 6 か月での様々な製剤の A 2 1 9 サンプルの安定性を評価するために測定された 5℃での A 2 1 9 タンパク質濃度を示す。

【図 2 0】T 0、3、及び 6 か月での様々な製剤の安定性 A 2 1 9 サンプルを評価するために測定された 5℃での pH を示す。

【図 2 1 A】25℃での製剤 1～5 の T 0 及び 3 M での粘度データを示す。

【図 2 1 B】25℃での製剤 6～8 の T 0 及び 3 M での粘度データを示す。

【図 2 2 A】S E C によって測定された、5℃での製剤の単量体含有量を示す。

【図 2 2 B】S E C によって決定された、5℃での製剤の 1 か月当たりの単量体（主ピーク）の喪失を示す。

【図 2 2 C】S E C によって測定された、25℃での製剤の単量体含有量を示す。

【図 2 2 D】S E C によって決定された、5℃での製剤の 1 か月当たりの単量体（主ピーク）の喪失を示す。

【図 2 3 A】陽イオン交換クロマトグラフィーによって特徴付けられる、5℃での製剤の主ピークの相対面積（%）を示す。

【図 2 3 B】陽イオン交換クロマトグラフィーによって特徴付けられる、5℃での製剤の主ピーク（1 か月当たりの相対面積（%））を示す。

【図 2 3 C】陽イオン交換クロマトグラフィーによって特徴付けられる、25℃での製剤の主ピークの相対面積（%）を示す。

【図 2 3 D】陽イオン交換クロマトグラフィーによって特徴付けられる、25℃での製剤の主ピーク（1 か月当たりの相対面積（%））を示す。

【図 2 4 A】評価項目として、25℃で 2 か月間保存されたサンプルについて、S E C による単量体喪失を使用する P L S モデルによる予測値対測定値を示す。

【図 2 4 B】評価項目として、25℃で 2 か月間保存されたサンプルについて、S E C による単量体喪失を使用する P L S モデルによる pH 及びタンパク質の影響を示す。図 2 4 B では、スクロース濃度を 200 mM に固定した。

【図 2 4 C】評価項目として、25℃で 2 か月間保存されたサンプルについて、S E C による単量体喪失を使用する P L S モデルによる pH 及びアセテートの影響を示す。図 2 4 C では、スクロース濃度を 200 mM に固定した。

【図 2 4 D】評価項目として、25℃で 2 か月間保存されたサンプルについて、S E C による単量体喪失を使用する P L S モデルによるスクロース及びリジンの影響を示す。図 2 4 D では、タンパク質濃度を 150 mg/mL、pH を 5.5、及びアセテートを 20 mM で固定した。

【図 2 4 E】評価項目として、25℃で 2 か月間保存されたサンプルについて、S E C による単量体喪失を使用する P L S モデルによるグリシン及び NaCl の影響を示す。図 2 4 E では、タンパク質濃度を 150 mg/mL、pH を 5.5、及びアセテートを 20 mM で固定した。図 1 8、1 9、2 0、2 1 A～2 1 B、2 2 A～2 2 D、2 3 A～2 3 D、及び 2 4 A～2 4 E において、その中で参照される製剤 1～8（F 0 1～F 0 8、形態 1～8、又は単に 1～8）は、実施例 3 1 の表 3 1 に記載の製剤 1～8 である。

【図 2 5】間質性肺疾患に関連する全身性硬化症（S S c - I L D）を有する対象における A 2 1 9 の有効性及び安全性を評価するための二重盲検無作為化プラセボ対照臨床試験のスキームを示す。

【図 2 6 A】I V 注入として投与された A 2 1 9 の単回用量後の幾何平均血清 A 2 1 9 濃度－時間プロファイル（線形スケール）を示す（S A D 試験）。

【図 2 6 B】I V 注入－29 日目として投与された A 2 1 9 Q 2 W の複数回用量後の幾何学的平均血清 A 2 1 9 濃度－時間プロファイル（線形スケール）を示す（M A D 試験）。Q 2 W = 2 週間ごと。

10

20

30

40

50

【図 27 A】 I V 注入として投与された A 2 1 9 の単回投与後の幾何学的平均血清 s T L 1 A 濃度対公称時間（半対数スケール）を示す（S A D 試験）。

【図 27 B】 I V 注入として投与された A 2 1 9 Q 2 W の複数回投与後の幾何学的平均血清 s T L 1 A 濃度対公称時間（半対数スケール）（M A D 試験）。

【図 28 A】 モデルによって予測された（曲線）、及び第 I 相試験で決定された（ドット）、S A D における中央区画の総 A 2 1 9 濃度（循環中）を示す。

【図 28 B】 モデルによって予測された（曲線）、及び第 I 相試験で決定された、S A D における中央区画の総可溶性 T L 1 A （循環）を示す。

【図 28 C】 モデルによって予測された（曲線）、及び第 I 相試験で決定された（ドット）、M A D における中央区画の総 A 2 1 9 濃度（循環中）を示す。

【図 28 D】 モデルによって予測された（曲線）、及び第 I 相試験で決定された（ドット）、M A D における中央区画の総可溶性 T L 1 A （循環）を示す。測定されたデータポイントに適合した予測された曲線。

【図 28 E】 （1）第 I 相単一漸増用量データ（図 28 E 及び 28 F）、（2）第 I 相複数回漸増用量データ（図 28 G 及び 28 H）、並びに（3）P K 及び総 s T L 1 A レベルに対する第 I I 相データ（図 28 I 及び 28 J）に関する、T L 1 A 三量体のみに結合する対照参照抗体（軽鎖配列番号 3 8 2 及び重鎖配列番号 3 8 3）のモデル予測及びデータを示す。次いで、I B D 特異的パラメータを校正して、対照参照抗体（軽鎖配列番号 3 8 2 及び重鎖配列番号 3 8 3）で観察される、腸における遊離組織 T L 1 A レベルを捕捉した（図 28 K）。N R = ノンレスポnder、R = レスポnder。

【図 28 F】 （1）第 I 相単一漸増用量データ（図 28 E 及び 28 F）、（2）第 I 相複数回漸増用量データ（図 28 G 及び 28 H）、並びに（3）P K 及び総 s T L 1 A レベルに対する第 I I 相データ（図 28 I 及び 28 J）に関する、T L 1 A 三量体のみに結合する対照参照抗体（軽鎖配列番号 3 8 2 及び重鎖配列番号 3 8 3）のモデル予測及びデータを示す。次いで、I B D 特異的パラメータを校正して、対照参照抗体（軽鎖配列番号 3 8 2 及び重鎖配列番号 3 8 3）で観察される、腸における遊離組織 T L 1 A レベルを捕捉した（図 28 K）。N R = ノンレスポnder、R = レスポnder。

【図 28 G】 （1）第 I 相単一漸増用量データ（図 28 E 及び 28 F）、（2）第 I 相複数回漸増用量データ（図 28 G 及び 28 H）、並びに（3）P K 及び総 s T L 1 A レベルに対する第 I I 相データ（図 28 I 及び 28 J）に関する、T L 1 A 三量体のみに結合する対照参照抗体（軽鎖配列番号 3 8 2 及び重鎖配列番号 3 8 3）のモデル予測及びデータを示す。次いで、I B D 特異的パラメータを校正して、対照参照抗体（軽鎖配列番号 3 8 2 及び重鎖配列番号 3 8 3）で観察される、腸における遊離組織 T L 1 A レベルを捕捉した（図 28 K）。N R = ノンレスポnder、R = レスポnder。

【図 28 H】 （1）第 I 相単一漸増用量データ（図 28 E 及び 28 F）、（2）第 I 相複数回漸増用量データ（図 28 G 及び 28 H）、並びに（3）P K 及び総 s T L 1 A レベルに対する第 I I 相データ（図 28 I 及び 28 J）に関する、T L 1 A 三量体のみに結合する対照参照抗体（軽鎖配列番号 3 8 2 及び重鎖配列番号 3 8 3）のモデル予測及びデータを示す。次いで、I B D 特異的パラメータを校正して、対照参照抗体（軽鎖配列番号 3 8 2 及び重鎖配列番号 3 8 3）で観察される、腸における遊離組織 T L 1 A レベルを捕捉した（図 28 K）。N R = ノンレスポnder、R = レスポnder。

【図 28 I】 （1）第 I 相単一漸増用量データ（図 28 E 及び 28 F）、（2）第 I 相複数回漸増用量データ（図 28 G 及び 28 H）、並びに（3）P K 及び総 s T L 1 A レベルに対する第 I I 相データ（図 28 I 及び 28 J）に関する、T L 1 A 三量体のみに結合する対照参照抗体（軽鎖配列番号 3 8 2 及び重鎖配列番号 3 8 3）のモデル予測及びデータを示す。次いで、I B D 特異的パラメータを校正して、対照参照抗体（軽鎖配列番号 3 8 2 及び重鎖配列番号 3 8 3）で観察される、腸における遊離組織 T L 1 A レベルを捕捉した（図 28 K）。N R = ノンレスポnder、R = レスポnder。

【図 28 J】 （1）第 I 相単一漸増用量データ（図 28 E 及び 28 F）、（2）第 I 相複数回漸増用量データ（図 28 G 及び 28 H）、並びに（3）P K 及び総 s T L 1 A レベル

10

20

30

40

50

に対する第Ⅰ相データ（図28I及び28J）に関する、TL1A三量体のみに結合する対照参照抗体（軽鎖配列番号382及び重鎖配列番号383）のモデル予測及びデータを示す。次いで、IBD特異的パラメータを校正して、対照参照抗体（軽鎖配列番号382及び重鎖配列番号383）で観察される、腸における遊離組織TL1Aレベルを捕捉した（図28K）。NR＝ノンレスポnder、R＝レスポnder。

【図28K】（1）第Ⅰ相単一漸増用量データ（図28E及び28F）、（2）第Ⅰ相複数回漸増用量データ（図28G及び28H）、並びに（3）PK及び総sTL1Aレベルに対する第Ⅰ相データ（図28I及び28J）に関する、TL1A三量体のみに結合する対照参照抗体（軽鎖配列番号382及び重鎖配列番号383）のモデル予測及びデータを示す。次いで、IBD特異的パラメータを校正して、対照参照抗体（軽鎖配列番号382及び重鎖配列番号383）で観察される、腸における遊離組織TL1Aレベルを捕捉した（図28K）。NR＝ノンレスポnder、R＝レスポnder。

10

【図29A】患者の疾患組織における遊離TL1A濃度を健常な対象のTL1A濃度未満にすることができる、検証済みモデルから決定されたA219の用量を示す。

【図29B】モデルから決定された、A219の用量を投与した後の疾患組織における遊離TL1Aの低下パーセントを示す。IV₄×＝1000mgの負荷用量、14、42、70日目に3×500mg。SC投与240mg Q1W又はQ2W。

【図29C】検証されたモデルにおける直接比較において、TL1A単量体及び三量体の両方に結合する抗TL1A抗体は、循環中で、TL1A三量体にのみ結合する抗TL1A抗体よりも多く（3.5倍多い）TL1Aに係合することを示す。

20

【図29D】検証済みモデルにおける直接比較において、TL1A単量体及び三量体の両方に結合する抗TL1A抗体はまた、TL1A三量体にのみ結合する抗TL1A抗体と比較する場合、疾患組織におけるTL1AのTL1A低下の高い割合（約100%）をもたらししたことを示す。

【図30A】popPKモデルの図を示す。

【図30B】popPKモデルから予測されたA219濃度、及び線形回帰プロットを介した第Ⅰ相臨床試験の対象の集団において観察されたA219濃度の比較を示す。

【図30C】popPKモデルから予測されたTL1A濃度、及び線形回帰プロットを介した第Ⅰ相臨床試験の対象の集団において観察されたTL1A濃度の比較を示す。

【図30D】popPKモデルから予測されたA219濃度、及び時系列プロットを介した第Ⅰ相臨床試験の対象の集団において観察されたA219濃度の比較を示す。

30

【図30E】popPKモデルから予測されたTL1A濃度、及び時系列プロットを介した第Ⅰ相臨床試験の対象の集団において観察されたTL1A濃度の比較を示す。

【図31A】様々なA219用量下で検証されたpopPKモデルから予測されたA219及びTL1A係合（血清中のTL1A濃度）を示す。図31A及び31Bは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの500mgのQ2Wでの延長（20用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31A）及びTL1A濃度（31B）を示す。図31C及び31Dは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの500mgのQ4Wでの延長（10用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31C）及びTL1A濃度（31D）を示す。図31E及び31Fは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの100mgのQ2Wでの延長（20用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31E）及びTL1A濃度（31F）を示す。図31G及び31Hは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの250mgのQ4Wでの延長（10用量）の投与レジメンを用いたA219濃度（31G）及びTL1A濃度（31H）を示す。

40

【図31B】様々なA219用量下で検証されたpopPKモデルから予測されたA219及びTL1A係合（血清中のTL1A濃度）を示す。図31A及び31Bは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの500mgのQ2Wでの延長（20用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31A

50

10

20

30

40

50

まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの500mgのQ2Wでの延長（20用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31A）及びTL1A濃度（31B）を示す。図31C及び31Dは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの500mgのQ4Wでの延長（10用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31C）及びTL1A濃度（31D）を示す。図31E及び31Fは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの100mgのQ2Wでの延長（20用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31E）及びTL1A濃度（31F）を示す。図31G及び31Hは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの250mgのQ4Wでの延長（10用量）の投与レジメンを用いたA219濃度（31G）及びTL1A濃度（31H）を示す。

10

【図31G】様々なA219用量下で検証されたpopPKモデルから予測されたA219及びTL1A係合（血清中のTL1A濃度）を示す。図31A及び31Bは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの500mgのQ2Wでの延長（20用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31A）及びTL1A濃度（31B）を示す。図31C及び31Dは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの500mgのQ4Wでの延長（10用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31C）及びTL1A濃度（31D）を示す。図31E及び31Fは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの100mgのQ2Wでの延長（20用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31E）及びTL1A濃度（31F）を示す。図31G及び31Hは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの250mgのQ4Wでの延長（10用量）の投与レジメンを用いたA219濃度（31G）及びTL1A濃度（31H）を示す。

20

【図31H】様々なA219用量下で検証されたpopPKモデルから予測されたA219及びTL1A係合（血清中のTL1A濃度）を示す。図31A及び31Bは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの500mgのQ2Wでの延長（20用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31A）及びTL1A濃度（31B）を示す。図31C及び31Dは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの500mgのQ4Wでの延長（10用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31C）及びTL1A濃度（31D）を示す。図31E及び31Fは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの100mgのQ2Wでの延長（20用量）の投与レジメンを用いた循環中のA219濃度（31E）及びTL1A濃度（31F）を示す。図31G及び31Hは、10週目まで500mgのQ2W（6用量）での誘導、及び12週目から52週目までの250mgのQ4Wでの延長（10用量）の投与レジメンを用いたA219濃度（31G）及びTL1A濃度（31H）を示す。

30

【図32】遺伝子セットバリエーション解析（GSVA）によって分析されたバルクRNAseq遺伝子発現データ（Skaug B, et al., Ann Rheum Dis. 2020; 79(3): 379-86からの元データ）を示す。図32は、健常な対照対象由来の組織と比較した、SSc患者由来の組織における一連のTL1A応答性シグネチャー遺伝子の上方制御を示す。

40

【図33】SSc患者の皮膚由来の細胞におけるTL1A及びDR3の発現を示す。SSc生検組織からの遺伝子発現データ（RNAseq）は、SSc患者における単一細胞レベルでのTL1A（TNFSF15）及びDR3（TNFRSF25）遺伝子の上方制御を示す。図33では、TL1Aは、骨髄細胞で発現され、DR3は、線維芽細胞、内皮細胞、ケラチノサイト、及びT細胞で発現された。

【図34A】SSc患者の皮膚由来細胞におけるTL1A及びDR3発現を示す。SSc生検組織からの遺伝子発現データ（RNAseq）及びエピジェネティクス（ATACseqによるクロマチンアクセシビリティ）は、単一細胞レベルでのTL1A（TNFS

50

F 1 5) 及び D R 3 (T N F R S F 2 5) 遺伝子の上方制御を示す。T L 1 A は、骨髄細胞において発現され、D R 3 は、T 細胞及び骨髄細胞において発現される。

【図 3 4 B】S S c 患者の皮膚由来細胞における T L 1 A 及び D R 3 発現を示す。S S c 生検組織からの遺伝子発現データ (R N A s e q) 及びエピジェネティクス (A T A C s e q によるクロマチンアクセシビリティ) は、単一細胞レベルでの T L 1 A (T N F S F 1 5) 及び D R 3 (T N F R S F 2 5) 遺伝子の上方制御を示す。T L 1 A は、骨髄細胞において発現され、D R 3 は、T 細胞及び骨髄細胞において発現される。

【発明を実施するための形態】

【0060】

T L 1 A は、抗原提示細胞、T 細胞、及び内皮細胞によって分泌されるサイトカインである。T L 1 A は、主に T 細胞、ナチュラルキラー (N K) 及び N K - T 細胞、先天性リンパ球 (I L C)、線維芽細胞、並びに上皮細胞上に見出される T N F ファミリー受容体であるデスレセプター 3 (D R 3) を介してシグナル伝達し、T h 1、T h 2、T h 9、及び T h 1 7 応答を強力に駆動する。更に、それは、t o l l 様受容体 (T L R) リガンド及び F c R 架橋によって抗原提示細胞において、並びに T 細胞受容体 (T C R) 刺激によって T 細胞において誘導される。

【0061】

図 8 は、どのように D R 3 への T L 1 A の結合が独立して炎症及び線維症を促進するかを実証している。先天性及び T 細胞上の D R 3 への T L 1 A 結合は、炎症の段階を設定し、先天性及び適応免疫応答を刺激する早期サイトカイン応答 (I L - 2 3、I L - 1 β 、I L - 1 7、I L - 2 2、T N F - α 、I F N - γ 、I L - 1 3 の放出) をもたらす。例えば、D R 3 への結合を介して、T L 1 A は、炎症性 T h 1 及び T h 1 7 応答を潜在的に駆動する。更に、線維芽細胞上の D R 3 への T L 1 A の結合は、線維芽細胞を直接活性化し、炎症とは独立したコラーゲン動態及び線維症をもたらす。循環型 T L 1 A のレベルは、健常な対象において低い、多くの自己免疫疾患に罹患している患者において上昇し、T L 1 A は、I B D を有する患者の粘膜及び血清において上方制御されることが示されている。マウスでは、慢性の T L 1 A 発現は、コラーゲン沈着の増加によって引き起こされる構造化疾患を引き起こす。デキストラン硫酸ナトリウム (D S S) 及び養子移植マウスモデルでは、D S S でチャレンジした場合、T L 1 A トランスジェニックマウスは、野生型動物よりも重度の大腸炎を発症し、T L 1 A に対する抗体は、炎症及び線維症が確立された後、疾患経過の後半に治療が施された場合であっても、炎症の低下、コラーゲンレベルの低下、及び線維症の逆転をもたらした。更に、T L 1 A 多型は、I B D に対する感受性及び疾患の重症度に関連することが示されている。

【0062】

線維症は、I B D 患者によって示される重要な臨床表現型である。クローン病 (C D) 患者の 7 0 % は、狭窄／穿孔を発症し、狭窄は C D における手術の主要な適応症である。残念ながら、過去 1 0 年にわたる抗炎症剤の使用は、構造化疾患の割合又は手術の必要性を実質的に変化させていない。更に、潰瘍性大腸炎 (U C) では、亜臨床的線維症は患者の症状に重大な影響を及ぼす。例えば、亜臨床的線維症は、下痢、腹痛、緊急性、及び失禁の症状に寄与する可能性がある。亜臨床的線維症はまた、炎症の解消後の持続的な症状の潜在的な原因でもある。更に、8 9 の連続した結腸切除標本のクリーブランドクリニックの試験では、標本の 1 0 0 % で粘膜下線維症が明らかになった。したがって、線維症の治療は、I B D における満たされていない必要性を構成する。

【0063】

腸線維症における治療標的としての T L 1 A の可能性は、I B D のマウスモデルにおける抗 T L 1 A 抗体の効果を評価する試験において実証されている。これらの試験では、慢性大腸炎の 2 つのマウスモデル、養子 T 細胞移植及び慢性 D S S を利用した。両方のモデルにおいて、中和 T L 1 A モノクローナル抗体 (m A b) 又はアイソタイプ対照抗体を、確立された大腸炎を有するマウス (T 細胞移植 n = 1 4、D S S n = 2 8) において週に 2 回投与した。両方の疾患モデルにおいて、T L 1 A m A b での処置は、結腸コラー

ゲン沈着レベルを、健常な対照マウスに見られるレベルに低下させ、T L 1 A シグナル伝達を遮断することは、結腸線維症の進行を予防しただけでなく、炎症の発病前に測定された同様のレベルに確立された線維症を逆転させたことを示唆している。このデータは、T L 1 A のレベルの増加によって媒介される腸線維症が、抗 T L 1 A 抗体で治療され得ることを示している。

【0064】

一態様では、本明細書において、抗 T L 1 A 抗体で炎症及び／又は線維症を治療する方法が提供される。一部の実施形態では、線維症の治療は、炎症の治療とは独立している。一部の実施形態では、炎症の治療は、線維症の治療とは独立している。別の態様では、本明細書において、抗 T L 1 A 抗体で肺の疾患及び／又は状態を治療する方法が提供される。本明細書における抗 T L 1 A 抗体での使用のための適応症の非限定的な例としては、特発性間質性肺炎、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺炎、血管炎、間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性気管支炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、ベーチェット病、全身性硬化症関連間質性肺疾患、及び嚢胞性線維症が挙げられる。ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、高いアフィニティ及び特異性で膜結合及び可溶性形態の T L 1 A の両方に結合し、T L 1 A のその機能的受容体 D R 3 への結合を遮断する。

【0065】

メンバーのリストを含む語句で使用される「及び／又は」という用語は、全てのメンバーを個別に、及びメンバーの完全又は部分的なリストの全ての組み合わせを含むように意図される。例えば、本明細書の「A 及び／又は B」などの語句は、A 及び B の両方、A 又は B、A（単独）、並びに B（単独）を含むことを意図する。同様に、「A、B、及び／又は C」などの語句で使用される「及び／又は」という用語は、以下の実施形態の各々を包含することが意図される：A、B、及び C；A、B、又は C；A 又は C；A 又は B；B 又は C；A 及び C；A 及び B；B 及び C；A（単独）；B（単独）；並びに C（単独）。

【0066】

4.1 一般的な技術

本明細書で記載又は参照される技術及び手順には、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3d ed. 2001)、Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al. eds., 2003)、Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An ed. 2009)、Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols (Albitar ed. 2010)、及び Antibody Engineering Vols 1 and 2 (Kontermann and Dubel eds., 2d ed. 2010) に記載されている広く利用されている方法論など、当業者によって一般的によく理解されており、及び／又は従来の方法論を使用して一般的に用いられているものが含まれる。

【0067】

4.2 抗 T L 1 A 抗体

T L 1 A は、インビボ及びインビトロで、単量体及び三量体の形態の両方で存在する。本開示は、三量体形態が、生理学的受容体、デスレセプター 3（「D R 3」）に結合し、T L 1 A 媒介シグナル伝達を誘発し得る生物学的に活性な形態であるが（例えば、Zhan, C et al., Structure 19: 162-171 (2011)）、単量体 T L 1 A は、対象における T L 1 A プールの大きな画分を占めることを提供する。発明者らの推定のうちの 1 つでは、単量体 T L 1 A は、循環血液中の総 T L 1 A の 60% であり得る。「総 T L 1 A」という用語は、単量体 T L 1 A 及び三量体 T L 1 A の両方を指す。本開示は、単量体 T L 1 A が生物学的に不活性であるにもかかわらず、単量体 T L 1 A 及び三量体 T L 1 A の両方に結合する抗 T L 1 A 抗体は、三量体 T L 1 A のみに結合する抗体よりも有利であることを更に提供する。本明細書に提供され、セクション 5 において

更に実証されるように、そのような利点は、疾患組織における三量体 T L 1 A の濃度を含む、対象の疾患組織における T L 1 A 濃度のより効率的な低下、血液中の三量体 T L 1 A の濃度を含む、対象の血液中の T L 1 A 濃度のより効率的な低下、対象の疾患組織における T L 1 A 濃度（三量体 T L 1 A 濃度を含む）のより持続的な低下、及び／又は対象の血液中の T L 1 A 濃度（三量体 T L 1 A 濃度を含む）のより持続的な低下を含む。

【 0 0 6 8 】

一態様では、本明細書において、腫瘍壊死因子様タンパク質 1 A に結合する抗体又はその抗原結合断片（簡略化のため、本明細書では「T L 1 A」、及びそのような抗体若しくはその抗原結合断片、「抗 T L 1 A 抗体若しくは抗原結合断片」又は「抗 T L 1 A 抗体」）であって、抗体又は抗原結合断片が、単量体 T L 1 A 及び三量体 T L 1 A の両方に結合する、抗体又はその抗原結合断片が提供される。例示的な C D R、フレームワーク配列、定常領域配列、F c 変異、可変領域、F c 領域、及び他の特性を有する実施形態を含む、抗 T L 1 A 抗体の更なる実施形態を、本セクション（セクション 4 . 2）で更に提供する。抗 T L 1 A 抗体のスクリーニング、試験、及び検証のためのアッセイは、セクション 4 . 3 で提供される。抗 T L 1 A 抗体を生成、改良、変異、クローニング、発現、及び単離するための方法は、セクション 4 . 4 で提供される。抗 T L 1 A 抗体の医薬組成物は、セクション 4 . 5 で記載及び提供される。抗 T L 1 A 抗体を使用する方法は、セクション 4 . 6 で提供される。抗 T L 1 A 抗体の更なる特異的かつ検証された実施形態、及びそれらを使用する方法は、セクション 5 で提供される。したがって、本開示は、抗 T L 1 A 抗体、そのような抗 T L 1 A 抗体の医薬組成物、抗 T L 1 A 抗体を生成する方法、抗 T L 1 A 抗体をアッセイする方法、及び治療のために抗 T L 1 A 抗体を使用する方法の様々な組み合わせを提供する。

【 0 0 6 9 】

本明細書に提供される様々な抗 T L 1 A 抗体又はその抗原結合断片の一実施形態では、本抗体又は抗原結合断片は、T L 1 A のデスレセプター 3（「D R 3」）への結合を遮断する。別の実施形態では、抗体又は抗原結合断片は、三量体 T L 1 A の D R 3 への結合を遮断する。更なる実施形態では、抗体又は抗原結合断片は、T L 1 A によって媒介される D R 3 シグナル伝達のシグナル伝達を遮断する。更に別の実施形態では、抗体又は抗原結合断片は、様々な免疫細胞による I F N γ 分泌の増加を遮断する。特定の実施形態では、抗体又は抗原結合断片は、様々な B 細胞、T 細胞、ナチュラルキラー細胞、及び／又はマクロファージを含む末梢血単核細胞による I F N γ 分泌の増加を遮断する。

【 0 0 7 0 】

本明細書に記載されるように、本開示は、単量体及び三量体の両方の T L 1 A に結合するための抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を提供する。したがって、本明細書に提供される様々な抗 T L 1 A 抗体又はその抗原結合断片の一実施形態では、解離平衡定数（ K_D -monomer）によって測定される、抗体又は抗原結合断片の単量体 T L 1 A への結合アフィニティは、解離平衡定数（ K_D -trimer）によって測定される、抗体又は抗原結合断片の三量体 T L 1 A への結合アフィニティに相当する。そのような K_D -monomer 及び／又は K_D -trimer は、当業者によって既知及び実施される方法のうちのいずれか、並びに本セクション（セクション 4 . 2）及びセクション 5 を含む、本明細書に記載の適用可能なアッセイ及び方法のうちのいずれかを介して決定され得る。

【 0 0 7 1 】

「結合する」又は「結合すること」という用語は、例えば、複合体を形成することを含む分子間の相互作用を指す。相互作用は、例えば、水素結合、イオン結合、疎水性相互作用、及び／又はファンデルワールス相互作用を含む非共有結合相互作用であり得る。複合体はまた、共有結合若しくは非共有結合の結合、相互作用、又は力によって一緒に保持される 2 つ以上の分子の結合を含み得る。抗体上の単一の抗原結合部位と、T L 1 A などの標的分子の単一のエピトープとの間の全非共有結合相互作用の強度は、そのエピトープに対する抗体又は機能的断片のアフィニティである。一価抗原に対する抗体の会合速度（ k_{on} ）に対する解離速度（ k_{off} ）の比（ k_{off}/k_{on} ）は、アフィニティに反比例

する解離定数 K_D である。 K_D 値が低いほど、抗体のアフィニティは高い。 K_D の値は、抗体及び抗原の異なる複合体によって変化し、 k_{on} 及び k_{off} の両方に依存する。本明細書に提供される抗体の解離定数 K_D は、本明細書に提供される任意の方法又は当業者に公知の任意の他の方法を使用して決定され得る。1つの結合部位でのアフィニティは、必ずしも抗体と抗原との間の相互作用の真の強度を反映するわけではない。多価 T L 1 A 三量体などの複数の反復抗原決定基を含む複合抗原が、複数の結合部位を含有する抗体と接触すると、1つの部位での抗体と抗原との相互作用は、第2の部位での反応の確率を増加させるであろう。多価抗体と抗原との間のそのような多重相互作用の強度は、結合力 (*avidity*) と称される。抗体の結合力は、その個々の結合部位のアフィニティよりもその結合能力のより良い尺度である可能性がある。

10

【0072】

「結合アフィニティ」は、概して、分子（例えば、抗体などの結合タンパク質）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有結合相互作用の合計の強度を指す。別途示されない限り、本明細書で使用される場合、「結合アフィニティ」は、結合対（例えば、抗体及び抗原）のメンバー間の1:1の相互作用を反映する固有の結合アフィニティを指す。上記のように、結合パートナーYに対する結合分子Xのアフィニティは、概して、解離定数 (K_D) によって表され得る。アフィニティは、本明細書に記載の方法を含む、当分野で既知の一般的な方法によって測定され得る。低アフィニティ抗体は、概して、抗原にゆっくりと結合し、容易に解離する傾向があるが、高アフィニティ抗体は、概して、抗原に速く結合し、長く結合し続ける傾向がある。結合アフィニティを測定する様々な方法が当分野で既知であり、そのうちのいずれも、本開示の目的のために使用され得る。具体的な例示的な実施形態は、以下を含む。一実施形態では、「 K_D 」又は「 K_D 値」は、当分野で既知のアッセイによって、例えば、結合アッセイによって測定され得る。 K_D は、例えば、目的の抗体の Fab バージョン及びその抗原を用いて実施される R I A において測定され得る (*Chen et al.*, 1999, *J. Mol. Biol.* 293: 865-81)。 K_D 又は K_D 値はまた、例えば、B i a c o r e (登録商標) T M-2000又はB i a c o r e (登録商標) T M-3000を使用するB i a c o r e (登録商標) による表面プラズモン共鳴アッセイを使用することによって、又は例えば、O c t e t (登録商標) Q K 3 8 4 システムを使用するバイオレイヤー干渉法によって測定され得る。「on速度」又は「会合の速度」又は「会合速度」又は「 k_{on} 」はまた、例えば、B i a c o r e (登録商標) T M-2000若しくはB i a c o r e (登録商標) T M-3000、又はO c t e t (登録商標) Q K 3 8 4 システムを使用して、上記と同じ表面プラズモン共鳴又はバイオレイヤー干渉法技術で決定され得る。

20

30

【0073】

したがって、T L 1 A 単量体及びT L 1 A 三量体に対する抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の相対的な結合アフィニティは、 K_D -monomer及び K_D -trimerによって記載及び提供され得る。本明細書に提供される様々な抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の一実施形態では、 K_D -monomerは、 K_D -trimerの1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10倍以内にある。本明細書に提供される様々な抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の別の実施形態では、 K_D -monomerは、 K_D -trimerの10%、20%、30%、40%、又は50%以内にある。本明細書に提供される様々な抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の更なる実施形態では、 K_D -trimerは、 K_D -monomerの1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10倍以内にある。本明細書に提供される様々な抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の別の実施形態では、 K_D -trimerは、 K_D -monomerの10%、20%、30%、40%、又は50%以内にある。

40

【0074】

より具体的には、本明細書に提供される様々な抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の一実施形態では、 K_D -monomerは、多くとも 5×10^{-12} M、多くとも 6×10^{-12} M、多くとも 7×10^{-12} M、多くとも 8×10^{-12} M、多くとも 9×10^{-12} M、

50

多くとも 1×10^{-11} M、多くとも 2×10^{-11} M、多くとも 3×10^{-11} M、多くとも 4×10^{-11} M、多くとも 5×10^{-11} M、多くとも 6×10^{-11} M、多くとも 7×10^{-11} M、多くとも 8×10^{-11} M、多くとも 9×10^{-11} M、多くとも 1×10^{-10} M、多くとも 2×10^{-10} M、多くとも 3×10^{-10} M、多くとも 4×10^{-10} M、多くとも 5×10^{-10} M、多くとも 6×10^{-10} M、多くとも 7×10^{-10} M、多くとも 8×10^{-10} M、多くとも 9×10^{-10} M、又は多くとも 1×10^{-9} M である。別の実施形態では、 K_D -monomer は、約 5×10^{-12} M、約 6×10^{-12} M、約 7×10^{-12} M、約 8×10^{-12} M、約 9×10^{-12} M、約 1×10^{-11} M、約 2×10^{-11} M、約 3×10^{-11} M、約 4×10^{-11} M、約 5×10^{-11} M、約 6×10^{-11} M、約 7×10^{-11} M、約 8×10^{-11} M、約 9×10^{-11} M、約 1×10^{-10} M、約 2×10^{-10} M、約 3×10^{-10} M、約 4×10^{-10} M、約 5×10^{-10} M、約 6×10^{-10} M、約 7×10^{-10} M、約 8×10^{-10} M、約 9×10^{-10} M、又は約 1×10^{-9} M である。本明細書に提供される様々な抗 TL1A 抗体又は抗原結合断片の更なる実施形態では、 K_D -trimer は、多くとも 5×10^{-12} M、多くとも 6×10^{-12} M、多くとも 7×10^{-12} M、多くとも 8×10^{-12} M、多くとも 9×10^{-12} M、多くとも 1×10^{-11} M、多くとも 2×10^{-11} M、多くとも 3×10^{-11} M、多くとも 4×10^{-11} M、多くとも 5×10^{-11} M、多くとも 6×10^{-11} M、多くとも 7×10^{-11} M、多くとも 8×10^{-11} M、多くとも 9×10^{-11} M、多くとも 1×10^{-10} M、多くとも 2×10^{-10} M、多くとも 3×10^{-10} M、多くとも 4×10^{-10} M、多くとも 5×10^{-10} M、多くとも 6×10^{-10} M、多くとも 7×10^{-10} M、多くとも 8×10^{-10} M、多くとも 9×10^{-10} M、又は多くとも 1×10^{-9} M である。更に別の実施形態では、 K_D -trimer は、約 5×10^{-12} M、約 6×10^{-12} M、約 7×10^{-12} M、約 8×10^{-12} M、約 9×10^{-12} M、約 1×10^{-11} M、約 2×10^{-11} M、約 3×10^{-11} M、約 4×10^{-11} M、約 5×10^{-11} M、約 6×10^{-11} M、約 7×10^{-11} M、約 8×10^{-11} M、約 9×10^{-11} M、約 1×10^{-10} M、約 2×10^{-10} M、約 3×10^{-10} M、約 4×10^{-10} M、約 5×10^{-10} M、約 6×10^{-10} M、約 7×10^{-10} M、約 8×10^{-10} M、約 9×10^{-10} M、又は約 1×10^{-9} M である。本開示は更に、 K_D -monomer 及び K_D -trimer は、本セクション（セクション 4.2）及び本段落を含む、 K_D -monomer 及び K_D -trimer の値又は範囲の任意の組み合わせであり得ることを提供する。

【0075】

更なる特定の実施形態では、 K_D -monomer は、約 59 pM である。別の特定の実施形態では、 K_D -trimer は、約 59 pM である。更なる実施形態では、 K_D -monomer は、約 59 pM であり、 K_D -trimer は、約 59 pM である。特定の一実施形態では、 K_D -monomer は、約 60 pM である。別の特定の実施形態では、 K_D -trimer は、約 60 pM である。更なる実施形態では、 K_D -monomer は、約 60 pM であり、 K_D -trimer は、約 60 pM である。特定の一実施形態では、 K_D -monomer は、多くとも 60 pM である。別の特定の実施形態では、 K_D -trimer は、多くとも 60 pM である。更なる実施形態では、 K_D -monomer は、多くとも 60 pM であり、 K_D -trimer は、多くとも 60 pM である。

【0076】

一態様では、本明細書において、TL1A に結合する抗体が提供される。一部の実施形態では、抗体は、抗原結合断片を含み、抗原結合断片とは、抗体の抗原性決定可変領域を有する抗体の一部を指す。抗原結合断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、及び Fv 断片、直鎖状抗体、単鎖抗体、及び抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、抗体とは、免疫グロブリン分子を指し、免疫グロブリン分子は、例えばタンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、又は前述の組み合わせなどの標的に、免疫グロブリン分子の可変領域内の抗原認識部位の少なくとも一つを通じて認識及び特異的に結合する。一

部の実施形態では、抗体には、インタクトなポリクローナル抗体、インタクトなモノクローナル抗体、抗体断片（例えば、F a b、F a b'、F (a b')₂、及びF v断片）、一本鎖F v (s c F v) 変異体、C D R移植抗体、多特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原性決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む任意の他の改変免疫グロブリン分子が含まれるが、ただし当該抗体は、所望の生物学的活性を呈するものとする。抗体は、以下の5つの主要な免疫グロブリンクラスのいずれであってもよい：それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、及びミューと称されるそれらの重鎖定常ドメインの同一性に基づく、I g A、I g D、I g E、I g G、及びI g M、又はそれらのサブクラス（アイソタイプ）（例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、及びI g A 2）。異なるクラスの免疫グロブリンは、異なる、そして公知のサブユニット構造と三次元構成を有する。抗体は、そのままであってもよく、又は例えば毒素、放射性同位体などの他の分子にコンジュゲートされてもよい。

10

【0077】

一部の実施形態では、ヒト化抗体は、最小限の非ヒト（例えば、マウス）配列を含有する、特定の免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、又はそれらの断片を有する非ヒト（例えば、マウス）抗体の形態を指す。非限定的な例では、ヒト化抗体は、可変領域中に約40%未満の非ヒト配列を含む。一部の例では、ヒト化抗体は、全長抗体配列中に約20%未満の非ヒト配列を含む。更なる非限定的な例では、ヒト化抗体は、重鎖可変領域及び軽鎖の可変領域の各々のフレームワーク領域中に約20%未満の非ヒト配列を含む。例えば、ヒト化抗体は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の各々のフレームワーク領域中に、約20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、又は1%未満の非ヒト配列を含む。別の例では、ヒト化抗体は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の各々のフレームワーク領域中に、約15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、又は1個未満の非ヒト配列を含む。一部の例では、ヒト化抗体は、相補性決定領域（C D R）由来の残基が、所望の特異性、アフィニティ、及び能力を有する非ヒト種（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター）のC D R由来の残基によって置き換えられたヒト免疫グロブリンである。これらのヒト化抗体は、1つ以上の非ヒト種変異を含み得、例えば、重鎖は、フレームワーク領域に約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15個の非ヒト種変異を含み、軽鎖は、フレームワーク領域に約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15個の非ヒト種変異を含む。ヒト化重鎖可変ドメインは、約10、9、8、7、6、5、4、3、2、又は1個未満のアミノ酸変異を有する、又はアミノ酸変異を有さない、I G H V 1-46*02フレームワークを含んでもよい。ヒト化軽鎖可変ドメインは、約10、9、8、7、6、5、4、3、2、又は1個未満のアミノ酸変異を有する、又はアミノ酸変異を有さない、I G K V 3-20フレームワークを含んでもよい。

20

30

【0078】

一部の実施形態では、キメラ抗体とは、免疫グロブリン分子の配列が2つ以上の種に由来する抗体を指す。非限定的な例としては、軽鎖及び重鎖の両方の可変領域は、哺乳動物の一種（例えば、マウス、ラット、ウサギなど）に由来する、所望の特異性、アフィニティ及び能力を有する抗体の可変領域に対応し、一方で定常領域は、別の種（通常はヒト）に由来する抗体の配列に相同であり、それによって、当該種で免疫反応が惹起されるのを回避する。

40

【0079】

「相補性決定領域」及び「C D R」という用語は、「超可変領域」又は「H V R」と同義であり、当分野で、抗原特異性及び／又は結合アフィニティを付与する、抗体可変領域内のアミノ酸の非連続的な配列を指すことが知られている。一般的に、各重鎖可変領域において3つのC D R（C D R-H 1、C D R-H 2、C D R-H 3）、及び各軽鎖可変領域において3つのC D R（C D R-L 1、C D R-L 2、C D R-L 3）がある。「フレームワーク領域」及び「F R」は、当分野で、重鎖及び軽鎖の可変領域の非C D R部分を

50

指すことが知られている。一般的に、完全長の各重鎖可変領域に4つのFR (FR-H1、FR-H2、FR-H3、及びFR-H4)、及び完全長の各軽鎖可変領域に4つのFR (FR-L1、FR-L2、FR-L3、及びFR-L4)がある。所与のCDR又はFRの正確なアミノ酸配列境界は、Kabata et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabata」ナンバリングスキーム)、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948 (「Chothia」ナンバリングスキーム)、MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745. (「Contact」ナンバリングスキーム)、Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan; 27 (1): 55-77 (「IMGT」ナンバリングスキーム)、Honegger A and Pluckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8; 309 (3): 657-70, (「Aho」ナンバリングスキーム)、及びWhitelegg NR and Rees AR, "WAM: an improved algorithm for modelling antibodies on the WEB," Protein Eng. 2000 Dec; 13 (12): 819-24 (「AbM」ナンバリングスキームに記載されているものを含む、多くの公知のスキームのうちのいずれかを使用して容易に決定され得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体のCDRは、Kabata、Chothia、IMGT、Aho、AbM、又はそれらの組み合わせから選択される方法によって定義され得る。

10

20

30

【0080】

一部の実施形態では、タンパク質に特異的に結合する抗体とは、非関連タンパク質を含む別の物質よりも、当該抗体がより頻繁に、より速く、より長期間、より高いアフィニティで、又は前述のいくつかの組み合わせで、当該タンパク質と反応する、又は会合することを示す。

【0081】

一部の実施形態では、「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書において相互交換可能に使用され、任意の長さのアミノ酸ポリマーを指す。ポリマーは、直鎖状又は分枝状であってもよく、改変アミノ酸を含んでもよく、及び非アミノ酸が割り込んでもよい。更に当該用語は、改変された天然アミノ酸ポリマー、又は例えばジスルフィド結合の形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、又は例えば標識構成要素などの別のポリペプチドとの融合及び／若しくはコンジュゲートなど、介在により改変されたアミノ酸ポリマーも包含する。また当該定義内には、例えば、アミノ酸 (例えば、非天然アミノ酸など) の一つ以上のアナログ、並びに当分野で公知の他の改変を含むポリペプチドも含まれる。

40

【0082】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体などのタンパク質は、疎水性アミノ酸を含む。非限定的な疎水性アミノ酸の例としては、グリシン (Gly)、プロリン (Pro)、フェニルアラニン (Phe)、アラニン (Ala)、イソロイシン (Ile)、ロイシン (Leu)、及びバリン (Val) が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に記

50

載の抗体などのタンパク質は、親水性アミノ酸を含む。非限定的な親水性アミノ酸の例としては、セリン（S e r）、スレオニン（T h r）、アスパラギン酸（A s p）、グルタミン酸（G l u）、システイン（C y s）、アスパラギン（A s n）、グルタミン（G l n）、アルギニン（A r g）、及びヒスチジン（H i s）が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体などのタンパク質は、両親媒性アミノ酸を含む。非限定的な両親媒性アミノ酸の例としては、リシン（L y s）、トリプトファン（T r p）、チロシン（T y r）、及びメチオニン（M e t）が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体などのタンパク質は、脂肪族アミノ酸を含む。非限定的な脂肪族アミノ酸の例としては、アラニン（A l a）、イソロイシン（I l e）、ロイシン（L e u）、及びバリン（V a l）が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体などのタンパク質は、芳香族アミノ酸を含む。非限定的な芳香族アミノ酸の例としては、フェニルアラニン（P h e）、トリプトファン（T r p）、及びチロシン（T y r）が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体などのタンパク質は、酸性アミノ酸を含む。非限定的な酸性アミノ酸の例としては、アスパラギン酸（A s p）及びグルタミン酸（G l u）が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体などのタンパク質は、塩基性アミノ酸を含む。非限定的な塩基性アミノ酸の例としては、アルギニン（A r g）、ヒスチジン（H i s）、及びリシン（L y s）が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体などのタンパク質は、ヒドロキシアミノ酸を含む。非限定的なヒドロキシアミノ酸の例としては、セリン（S e r）及びスレオニン（T h r）が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体などのタンパク質は、硫黄含有アミノ酸を含む。非限定的な硫黄含有アミノ酸の例としては、システイン（C y s）及びメチオニン（M e t）が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体などのタンパク質は、アミドアミノ酸を含む。非限定的なアミドアミノ酸の例としては、アスパラギン（A s n）及びグルタミン（G l n）が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0083】

一部の実施形態では、「ポリヌクレオチド」又は「核酸」は、本明細書において相互交換可能に使用され、任意の長さのヌクレオチドポリマーを指し、DNAとRNAを含む。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、改変ヌクレオチド若しくは塩基、及び／又はそれらのアナログ、又はDNAポリメラーゼ若しくはRNAポリメラーゼによってポリマーに組み込まれ得る任意の基質であり得る。ポリヌクレオチドは、例えば限定されないが、メチル化ヌクレオチド、及びそのアナログ又は非ヌクレオチド構成要素などの改変ヌクレオチドを含んでもよい。ヌクレオチド構造に対する改変は、ポリマーのアセンブリの前又は後に付与されてもよい。ポリヌクレオチドは、例えば標識構成要素とのコンジュゲートなどにより、多量体化後に更に改変されてもよい。

【0084】

参照ポリペプチド配列に対する配列同一性パーセント（％）は、配列をアラインメントし、必要に応じてギャップを導入して最大の配列同一性パーセントを達成した後、配列同一性の一部として任意の保存的置換を考慮していない、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基の割合である。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のためのアラインメントは、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN又はMegaAlign（DNASTAR）ソフトウェアなどの公的に利用可能なコンピュータソフトウェアを使用して、既知の様々な方法で達成され得る。比較される配列の全長にわたり、最大アラインメントを得るために必要とされるアルゴリズムをはじめとする、配列を整列させるための適切なパラメータを決定することができる。しかし本明細書の目的については、配列比較コンピュータプログラムのALIGN-2を使用して、アミノ酸配列同一性の％値が生成される。ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムは、Genentech, Inc.により作成され、ソースコードは、U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559においてユーザー文書とともに提出されており、米国著作権登録番号No. TXU510087の下で登録されている。ALIGN-2プログラムは、Genentech, Inc.、カ

リフォルニア州南サンフランシスコから公開され利用可能であり、又はソースコードからコンパイルされてもよい。ALIGN-2プログラムは、digital UNIX V 4.0DをはじめとするUNIXオペレーティングシステムで使用するためにはコンパイルされなければならない。全ての配列比較パラメータは、ALIGN-2プログラムによって設定され、変化しない。

【0085】

ALIGN-2がアミノ酸配列比較のために用いられる状況では、所与のアミノ酸配列Bとの、又はその配列に対する(to、with、又はagainst)所与のアミノ酸配列Aのアミノ酸配列同一性% (これは、所与のアミノ酸配列Bと、又はその配列に対して(to、with、又はagainst)、ある特定のアミノ酸配列同一性%を有するか、又は含む所与のアミノ酸配列Aとして言い換えることができる)は、以下のように計算される。分数 X/Y の100倍であり、式中、Xは、そのプログラムのA及びBのアラインメントにおける配列アラインメントプログラムALIGN-2によって同一のマッチとしてスコアリングされたアミノ酸残基の数であり、Yは、B中のアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さとは等しくない場合、AのBに対するアミノ酸配列同一性%は、BのAに対するアミノ酸配列同一性%と等しくないことが理解されるであろう。別途特に明記されない限り、本明細書で使用する全てのアミノ酸配列同一性%値は、ALIGN-2コンピュータプログラムを使用して、直前の段落に記載されるように得られる。

10

【0086】

一部の実施形態では、「約」という用語は、明記された量の10%以内を意味する。例えば、参照可変領域に対して約80%の同一性を備えた抗体可変領域は、当該参照可変領域に対して、72%~88%の同一性を備え得る。

20

【0087】

ある特定の態様では、TL1Aに特異的に結合する抗体が本明細書に記載される(Entrez Gene: 9966; UniProtKB: O95150)。一部の実施形態では、抗体は、可溶性TL1Aに特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体は、膜結合型TL1Aに特異的に結合する。一部の実施形態では、以下の4つの重鎖フレームワーク領域(HCFR)及び3つの重鎖相補性決定領域(HCDR)を含む重鎖: HCFR1、HCDR1、HCFR2、HCDR2、HCFR3、HCDR3、及びHCFR4; 並びに以下の4つの軽鎖フレームワーク領域(LCFR)及び3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR)を含む軽鎖: LCFR1、LCDR1、LCFR2、LCDR2、LCFR3、LCDR3、及びLCFR4、を有する抗TL1A抗体が提供される。抗TL1A抗体は、本明細書に提供される、例えば、表、実施例、及び配列に提供される、任意の領域を含み得る。

30

【0088】

例示的な抗TL1A CDR

ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号1によって記載されるHCDR1を含む。ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号2~5のうちのいずれか1つによって記載されるHCDR2を含む。ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号6~9のうちのいずれか1つによって記載されるHCDR3を含む。ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号10によって記載されるLCDR1を含む。ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号11によって記載されるLCDR2を含む。ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号12~15のうちのいずれか1つによって記載されるLCDR3を含む。非限定的な例では、抗TL1A抗体は、配列番号1によって記載されるHCDR1、配列番号2によって記載されるHCDR2、配列番号6によって記載されるHCDR3、配列番号10によって記載されるLCDR1、配列番号11によって記載されるLCDR2、及び配列番号12によって記載されるLCDR3を含む。

40

【0089】

50

ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、配列番号 4 0 1、4 0 7、4 1 3、又は 4 5 0 によって記載される H C D R 1 を含む。ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、配列番号 4 0 2、4 0 8、4 1 4、又は 4 5 1 によって記載される H C D R 2 を含む。ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、配列番号 4 0 3、4 0 9、4 1 5、又は 4 5 2 によって記載される H C D R 3 を含む。ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、配列番号 4 0 4、4 1 0、4 1 6、又は 4 5 3 によって記載される L C D R 1 を含む。ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、配列番号 4 0 5、4 1 1、4 1 7、又は 4 5 4 によって記載される L C D R 2 を含む。ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、配列番号 4 0 6、4 1 2、4 1 8、又は 4 5 5 によって記載される L C D R 3 を含む。

10

【 0 0 9 0 】

ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、表 6 から選択される H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 を含む。

【 0 0 9 1 】

20

30

40

50

【表 1】

表 6. 例示的な C D R アミノ酸配列

配列番号	説明	配列
1	HCDR1	GFDIQDTYMH
2	HCDR2a	RIDPASGHTKYDPKFQV
3	HCDR2b	RIEPASGHIKYDPKFQG
4	HCDR2c	RIDPASGHIKYDPKFQG
5	HCDR2d	RIEPASGHIKYDPKFQV
6	HCDR3a	SGGLPDV
7	HCDR3b	ARSGGLPDV
8	HCDR3c	SGGLPDW
9	HCDR3d	ARSGGLPDW
10	LCDR1	RASSSVSYMY
11	LCDR2	ATSNLAS
12	LCDR3a	QQWEGNPRT
13	LCDR3b	QQWKGNPRT
14	LCDR3c	QQWSGNPRT
15	LCDR3d	QQWSRNPRT
401	HCDR1j	GYDFTYYGIS
402	HCDR2j	WISTYNGNTHYARMLQG
403	HCDR3j	ENYYGSGAYRGGMDV
404	LCDR1j	RASQSVSSYLA
405	LCDR2j	DASNRAT
406	LCDR3j	QQRSNWPWT
407	HCDR1k	GYTFTSYDIN
408	HCDR2k	WLNPNSGYTG
409	HCDR3k	EVPETAAFEY
410	LCDR1k	TSSSSDIGAGLGVH
411	LCDR2k	GYYNRPS
412	LCDR3k	QSWDGTLSAL
413	HCDR1m	TSNMGVV
414	HCDR2m	HILWDDREYSNPALKS
415	HCDR3m	MSRNYYGSSYVMDY
416	LCDR1m	SASSSVNYMH
417	LCDR2m	STSNLAS
418	LCDR3m	HQWNNYGT
450	HCDR1n	SYDIN
451	HCDR2n	WLNPNSGNTGYAQKFQG
452	HCDR3n	EVPETAAFEY
453	LCDR1n	TSSSSDIGAGLGVH
454	LCDR2n	GYYNRPS
455	LCDR3n	QSYDGTLSAL

10

20

30

40

【0092】

ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、表 10 の抗体 A、B、C、D、E、F、G、H、I、A 2、B 2、C 2、D 2、E 2、F 2、G 2、H 2、I 2、J、K、M、又は N に記載される C D R を含む。

【0093】

50

【表 2】

表 10. 例示的な抗 T L 1 A 抗体由来の C D R 配列

抗体	重鎖CDR配列番号 (CDR1、CDR2、CDR3)	軽鎖CDR配列番号 (CDR1、CDR2、CDR3)
A	1、2、6	10、11、12
B	1、3、8	10、11、12
C	1、4、8	10、11、12
D	1、2、6	10、11、13
E	1、2、6	10、11、14
F	1、5、8	10、11、12
G	1、5、8	10、11、13
H	1、3、8	10、11、13
A2	1、2、7	10、11、12
B2	1、3、9	10、11、12
C2	1、4、9	10、11、12
D2	1、2、7	10、11、13
E2	1、2、7	10、11、14
F2	1、5、9	10、11、12
G2	1、5、9	10、11、13
H2	1、3、9	10、11、13
I	1、5、8	10、11、15
I2	1、5、9	10、11、15
J	401、402、403	404、405、406
K	407、408、409	410、411、412
M	413、414、415	416、417、418
N	450、451、452	453、454、455

【0094】

ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、表 7 から選択される抗体に記載される重鎖 C D R を含む。

【0095】

10

20

30

40

50

【表 3－1】

表 7. 例示的な重鎖可変領域配列

配列番号	説明	配列
101	217VH、158VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVY MELSSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTTTVTVSS
102	220VH、160VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTTRDTSTSTA YLESSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTTTVTVSS
103	223VH、 200VH、 194VL、206VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQR PGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTTDTSTSTAYLE LSSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTTTVTVSS
104	219VH、157VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVY LESSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTTTVTVSS
105	221VH、125VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITRDTSTSTAY LESSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTTTVTVSS
106	213VH、162VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTTDTSTSTVY MELSSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTTTVTVSS
107	212VH、 100VH、 181VH、 34VH、79VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTTDTSTSTAYL ELSSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTTTVTVSS
108	107VH、 211VH、 15VH、30VH、 29VH、48VH、 49VH、50VH、 51VH、52VH、 56VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTTDTSTSTAYL ELSSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTTTVTVSS

【 0 0 9 6 】

10

20

30

40

【表 3 - 2】

109	205VH、 199VH、 55VH、193VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDSTSTAYL ELSSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
110	129VH、 139VH、 140VH、215VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDSTSTAY LESSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
111	214VH、 128VH、 141VH、 142VH、144VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDTSTSTAY LESSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
112	216VH、123VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDTSTSTAYL ELSSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
113	122VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITRDTSTSTAYL ELSSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
114	222VH、126VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDTSTSTAY LESSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
115	188VH、 41VH、102VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDSTSTAYL ELSSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
116	203VH、 197VH、 209VH、224VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDNAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
117	147VH、 112VH、59VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDNAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
118	127VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDSTSTAY LESSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
119	159VH、218VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDTSTSTAY MELSSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS

10

20

30

40

【 0 0 9 7 】

【表 3 - 3】

120	103VH、 45VH、 167VH、187VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDTSTSTAYL ELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSS
121	64VH、 148VH、 97VH、 114VH、 130VH、 133VH、 137VH、155VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
122	67VH、 138VH、 115VH、 149VH、 134VH、 98VH、156VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQVRATMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
123	68VH、99VH、 116VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
124	94VH、 113VH、 151VH、78VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQVRATITRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
125	110VH、 58VH、 136VH、 146VH、154VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
126	169VH、175VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ APGQGLEWMGRIDPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
127	173VH、179VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
128	96VH、 132VH、 65VH、150VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS

【 0 0 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

129	196VH、 202VH、208VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
130	172VH、178VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIDPASGHIKYDPKFQGRATMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
131	75VH、72VH、 95VH、152VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATITTDSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
132	174VH、180VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATMTRDTSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
133	109VH、 91VH、 135VH、 145VH、153VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
134	198VH、 204VH、210VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
135	170VH、176VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIDPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
136	31VH、85VH、 86VH、87VH、 88VH、89VH、 90VH、143VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
137	32VH、33VH	DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
138	35VH、182VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ APGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDSTSTAYL ELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
139	36VH、81VH、 104VH、 165VH、	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDSTSTAYL ELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS

10

20

30

40

【 0 0 9 9 】

【表 3 - 5】

140	37VH、82VH、 101VH、183VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTTDTSTSTAY LESSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTТTVTVSS
141	38VH、190VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTTDTSTSTVYL ELSSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTТTVTVSS
142	39VH、191VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTTDTSTSTAYM ELSSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTТTVTVSS
143	40VH、 105VH、192VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTTDTSTSTVYM ELSSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTТTVTVSS
144	42VH、83VH、 186VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATMTTDTSTSTAY LESSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTТTVTVSS
145	43VH、184VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITRTDTSTSTAYL ELSSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTТTVTVSS
146	44VH、53VH、 166VH、189VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTTDTSTSTAY LESSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTТTVTVSS
147	46VH、 168VH、185VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATMTRDTSTSTAY LESSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTТTVTVSS
148	47VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTAY LESSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTТTVTVSS
149	54VH	DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTTDTSTSTAYL ELSSLRSEDТАVYYCARSGLPDVWGQGTТTVTVSS
150	57VH、111VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ RPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDТАVYYCARSGLPDWWGQGTТTVTVSS
151	60VH、117VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIDPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDТАVYYCARSGLPDWWGQGTТTVTVSS

10

20

30

40

【 0 1 0 0 】

【表 3 - 6】

152	61VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWIGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
153	62VH、118VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWIGRIDPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
154	63VH、120VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHVKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
155	66VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTITRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
156	69VH、108VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
157	70VH、73VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTTDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
158	71VH、74VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTITTDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
159	76VH、119VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHTKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
160	77VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATITRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
161	92VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVY LELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
162	93VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTAY LELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
163	121VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTSTSTAY LELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS

10

20

30

40

【0101】

50

【表 3 - 7】

164	124VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ RPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDSTSTAYL ELSSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
165	161VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDSTSTVY LESSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
166	163VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDSTSTAY MELSSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
167	164VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ RPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTTDTSTSTA YLESSLRSEDNAVYYCARSGGLPDVWGQGTTTVTVSS
168	171VH、177VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIDPASGHIKYDPKFQGRATITTDSTSTVY MELSSLRSEDNAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
169	195VH、 201VH、207VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQ APGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATITTDSTSTVY MELSSLRSEDNAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS
420	VHj	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQA PGQGLEWMGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTA YMELRSLRSDDTAVYYCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGT TVTVSS
421	VHk	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQA PGQGLEWMGWLNPNNSGYTGYAQKFQGRVTMTADRSTSTA YMELSSLRSEDNAVYYCAREVPETAAFEYWGQGTTLTVSS
422	VHm	DVLMQTQPLSLPVSLGDQASYISCKSSQNIVHSDGNTYLEW YLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDLGVYYCFQGSHPVPLTFGSGTKLEIKR

10

20

30

40

【0102】

50

【表 3 - 8】

423	HCj	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYDFTYYGISWVRQA PGQGLEWMGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTA YMELRSLRSDDTAVYYCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG
424	HCK	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYDINWVRQA PGQGLEWMGWLNPNSGYTGQAQKFQGRVTMTADRSTSTA YMESSLRSEDYAVYYCAREVPETAFAFEYWGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
425	HCm1	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSNMGVWVRQP PGKALEWLAHILWDDREYSNPALKSRLTISKDTSKNQVVL MTNMDPVDYATYYCARMSRNYGSSYVMDYWGQGTLLTV VSS
426	HCm2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSNMGVWVRQP PGKALEWLAHILWDDREYSNPALKSRLTISKDTSKNQVVL MTNMDPVDYATYYCARMSRNYGSSYVMDYWGTLTVTVSS
427	VHn	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYDINWVRQA PGQGLEWMGWLNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTADRSTSTA YMESSLRSEDYAVYYCAREVPETAFAFEYWGQGTLLTVSS

10

20

30

40

【0103】

ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、表 8 から選択される抗体に記載される軽鎖 C D R を含む。

【0104】

【表 4 - 1】

表 8. 例示的な軽鎖可変領域配列

配列番号	説明	配列
201	217VL、219VL、221VL、 200VL、213VL、212VL、 211VL、199VL、214VL、 216VL、222VL、203VL、 147VL、218VL、179VL、 148VL、149VL、151VL、 180VL、175VL、178VL、 145VL、146VL、150VL、 152VL、176VL、177VL、 201VL、202VL、204VL、 215VL、224VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR PLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WEGNPRTFGGGTKLEIK
202	223VL、107VL、205VL、 181VL、188VL、64VL、 67VL、68VL、94VL、33VL、 57VL、58VL、59VL、60VL、 61VL、62VL、63VL、65VL、 66VL、69VL、70VL、71VL、 72VL、76VL、77VL、78VL、 91VL、92VL、93VL、97VL、 98VL、99VL、140VL、 142VL、143VL、182VL、 183VL、184VL、185VL、 186VL、187VL、189VL、 190VL、191VL、192VL、 206VL、207VL、208VL、 209VL、210VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WEGNPRTFGGGTKLEIK
203	15VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WSGNPRTFGGGTKLEIK

10

20

30

【0105】

40

50

【表 4 - 2】

204	30VL、100VL、129VL、 122VL、127VL、126VL、 160VL、157VL、159VL、 158VL、125VL、103VL、 101VL、102VL、104VL、 105VL、121VL、123VL、 124VL、128VL、144VL、 161VL、162VL、163VL、 164VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WKGNPRTFGGGTKLEIK	10
205	110VL、197VL、112VL、 169VL、173VL、115VL、 113VL、96VL、196VL、 172VL、75VL、174VL、 109VL、198VL、170VL、 29VL、31VL、32VL、73VL、 74VL、95VL、108VL、 111VL、114VL、116VL、 117VL、118VL、119VL、 120VL、130VL、153VL、 154VL、155VL、156VL、 165VL、166VL、167VL、 168VL、171VL、193VL、 194VL、195VL、220VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR PWIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WEGNPRTFGGGTKLEIK	20
206	134VL、132VL、133VL、 135VL、136VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR PLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WKGNPRTFGGGTKLEIK	30
207	138VL、137VL、139VL、 141VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WSRNPRTFGGGTKLEIK	
208	34VL、35VL、36VL、37VL、 38VL、39VL、40VL、41VL、 42VL、43VL、44VL、45VL、 46VL、47VL、53VL、54VL、 55VL、79VL、81VL、82VL、 83VL	EIVLTQSPGTLSPGERATMSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAP RPWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLISRVEPEDFAVYYC QQWSGNPRTFGGGTKLEIK	40

【 0 1 0 6 】

【表 4 - 3】

209	85VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WEGNPRTFGGGTKLEIK
210	48VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR PWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRVEPEDFAVYYCQ QWSGNPRTFGGGTKLEIK
211	49VL	EIVLTQSPGTLSPGERATMSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAP RLLIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRVEPEDFAVYYCQ QWSGNPRTFGGGTKLEIK
212	50VL	EIVLTQSPGTLSPGERATMSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAP RPWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEPEDFAVYYCQ QWSGNPRTFGGGTKLEIK
213	51VL	EIVLTQSPGTLSPGERATMSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAP RPWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQ QWSGNPRTFGGGTKLEIK
214	52VL	EIVLTQSPGTLSPGERATMSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAP RPWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QWSGNPRTFGGGTKLEIK
215	56VL	EIVLTQSPGTLSPGERATMSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAP RPWIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRVEPEDFAVYYCQ QWSGNPRTFGGGTKLEIK
216	86VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WEGNPRTFGGGTKLEIK
217	87VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEPEDFAVYYCQQ WEGNPRTFGGGTKLEIK
218	88VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRVEPEDFAVYYCQQ WEGNPRTFGGGTKLEIK
219	89VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WEGNPRTFGGGTKLEIK

【 0 1 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

220	90VL	EIVLTQSPGTMSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPR LLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ WEGNPRTFGGGTKLEIK
430	VLj	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQ RSNWPWTFGQGTKVEIK
431	VLk	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTSSSSDIGAGLGVHWYQQLPGT APKLLIEGYYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLTITGLLPEDEGDYY CQSWDGTLSALFGGGTKLTVLG
432	VLm	DVVMTQSPLSLPVTLGEPASISCKSSQSLVHSDGNTYLEWFLQK PGQSPQLLILKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCFQGSHPVPLTFGGGTKVEIKR
433	LCj	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQ RSNWPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSS TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
434	LCK	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTSSSSDIGAGLGVHWYQQLPGT APKLLIEGYYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLTITGLLPEDEGDYY CQSWDGTLSALFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETITPSKQSNKYY AASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
435	LCm1	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTTITCSASSSVNYMHWYQQKPGKAPK LLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCHQW NNYGTFGQGTKVEIKR
436	LCm2	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTTITCSASSSVNYMHWYQQKPGKAPK LLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCHQW NNYGTFGQGTKVEIKR
437	VLn	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTSSSSDIGAGLGVHWYQQLPGT APKLLIEGYYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLTITGLLPEDEGDYY CQSYDGTLSALFGGGTKLTVLG

10

20

30

40

50

【0108】

ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、表 1 の抗体のうちのいずれか 1 つに記載される C D R を含む。例えば、抗 T L 1 A 抗体は、抗体 A 1 5、A 2 9、A 3 0、A 3 1、A 3 2、A 3 3、A 3 4、A 3 5、A 3 6、A 3 7、A 3 8、A 3 9、A 4 0、A 4 1、A 4 2、A 4 3、A 4 4、A 4 5、A 4 6、A 4 7、A 4 8、A 4 9、A 5 0、A 5 1、A 5 2、A 5 3、A 5 4、A 5 5、A 5 6、A 5 7、A 5 8、A 5 9、A 6 0、A 6 1、A 6 2、A 6 3、A 6 4、A 6 5、A 6 6、A 6 7、A 6 8、A 6 9、A 7 0、A 7 1、A 7 2、A 7 3、A 7 4、A 7 5、A 7 6、A 7 7、A 7 8、A 7 9、A 8 1、A 8 2、A 8 3、A 8 5、A 8 6、A 8 7、A 8 8、A 8 9、A 9 0、A 9 1、A 9 2、A 9 3、A 9 4、A 9 5、A 9 6、A 9 7、A 9 8、A 9 9、A 1 0 0、A 1 0 1、A 1 0 2、A 1 0 3、A 1 0 4、A 1 0 5、A 1 0 7、A 1 0 8、A 1 0 9、A 1 1 0、A 1 1 1、A 1 1 2、A 1 1 3、A 1 1 4、A 1 1 5、A 1 1 6、A 1 1 7、A 1 1 8、A 1 1 9、A 1 2 0、A 1 2 1、A 1 2 2、A 1 2 3、A 1 2 4、A 1 2 5、A 1 2 6、A 1 2 7、

A 1 2 8、A 1 2 9、A 1 3 0、A 1 3 2、A 1 3 3、A 1 3 4、A 1 3 5、A 1 3 6、
 A 1 3 7、A 1 3 8、A 1 3 9、A 1 4 0、A 1 4 1、A 1 4 2、A 1 4 3、A 1 4 4、
 A 1 4 5、A 1 4 6、A 1 4 7、A 1 4 8、A 1 4 9、A 1 5 0、A 1 5 1、A 1 5 2、
 A 1 5 3、A 1 5 4、A 1 5 5、A 1 5 6、A 1 5 7、A 1 5 8、A 1 5 9、A 1 6 0、
 A 1 6 1、A 1 6 2、A 1 6 3、A 1 6 4、A 1 6 5、A 1 6 6、A 1 6 7、A 1 6 8、
 A 1 6 9、A 1 7 0、A 1 7 1、A 1 7 2、A 1 7 3、A 1 7 4、A 1 7 5、A 1 7 6、
 A 1 7 7、A 1 7 8、A 1 7 9、A 1 8 0、A 1 8 1、A 1 8 2、A 1 8 3、A 1 8 4、
 A 1 8 5、A 1 8 6、A 1 8 7、A 1 8 8、A 1 8 9、A 1 9 0、A 1 9 1、A 1 9 2、
 A 1 9 3、A 1 9 4、A 1 9 5、A 1 9 6、A 1 9 7、A 1 9 8、A 1 9 9、A 2 0 0、
 A 2 0 1、A 2 0 2、A 2 0 3、A 2 0 4、A 2 0 5、A 2 0 6、A 2 0 7、A 2 0 8、
 A 2 0 9、A 2 1 0、A 2 1 1、A 2 1 2、A 2 1 3、A 2 1 4、A 2 1 5、A 2 1 6、
 A 2 1 7、A 2 1 8、A 2 1 9、A 2 2 0、A 2 2 1、A 2 2 2、A 2 2 3、A 2 2 4、
 A 5 0 0、A 5 0 1、A J、A K、A M、又はA NのC D Rを含む。非限定的な例では、
 抗T L 1 A抗体は、抗体A 2 1 9のC D Rを含む。

10

【0109】

抗体C D Rは、A h o、K a b a t、C h o t h i a、又はI M G T方法によって定義され得る。

【0110】

例示的な抗T L 1 Aフレームワーク領域

ある特定の実施形態では、抗T L 1 A抗体は、配列番号304によって記載される重鎖
 (H C) フレームワーク1 (F R 1)を含む。ある特定の実施形態では、抗T L 1 A抗体
 は、配列番号305又は313のうちのいずれか1つによって記載されるH C F R 2を
 含む。ある特定の実施形態では、抗T L 1 A抗体は、配列番号306～307、314～
 315のうちのいずれか1つによって記載されるH C F R 3を含む。ある特定の実施形
 態では、抗T L 1 A抗体は、配列番号308によって記載されるH C F R 4を含む。あ
 る特定の実施形態では、抗T L 1 A抗体は、配列番号309によって記載されるL C F
 R 1を含む。ある特定の実施形態では、抗T L 1 A抗体は、配列番号310によって記載
 されるL C F R 2を含む。ある特定の実施形態では、抗T L 1 A抗体は、配列番号31
 1によって記載されるL C F R 3を含む。ある特定の実施形態では、抗T L 1 A抗体は
 、配列番号312によって記載されるL C F R 4を含む。非限定的な例では、抗T L 1
 A抗体は、配列番号304によって記載されるH C F R 1、配列番号305によって記
 載されるH C F R 2、配列番号306によって記載されるH C F R 3、配列番号30
 8によって記載されるH C F R 4、配列番号309によって記載されるL C F R 1、
 配列番号310によって記載されるL C F R 2、配列番号311によって記載されるL
 C F R 3、及び配列番号312によって記載されるL C F R 4を含む。非限定的な例
 では、抗T L 1 A抗体は、配列番号304によって記載されるH C F R 1、配列番号3
 05によって記載されるH C F R 2、配列番号307によって記載されるH C F R 3
 、配列番号308によって記載されるH C F R 4、配列番号309によって記載される
 L C F R 1、配列番号310によって記載されるL C F R 2、配列番号311によっ
 て記載されるL C F R 3、及び配列番号312によって記載されるL C F R 4を含む。

20

30

40

【0111】

ある特定の実施形態では、抗T L 1 A抗体は、表7から選択される抗体に記載される重
 鎖フレームワーク領域を含む。ある特定の実施形態では、抗T L 1 A抗体は、表8から選
 択される抗体に記載される軽鎖フレームワーク領域を含む。ある特定の実施形態では、抗
 T L 1 A抗体は、表1の抗体のうちのいずれか1つに記載されるフレームワーク領域を含
 む。例えば、抗T L 1 A抗体は、抗体A 1 5、A 2 9、A 3 0、A 3 1、A 3 2、A 3 3
 、A 3 4、A 3 5、A 3 6、A 3 7、A 3 8、A 3 9、A 4 0、A 4 1、A 4 2、A 4 3
 、A 4 4、A 4 5、A 4 6、A 4 7、A 4 8、A 4 9、A 5 0、A 5 1、A 5 2、A 5 3
 、A 5 4、A 5 5、A 5 6、A 5 7、A 5 8、A 5 9、A 6 0、A 6 1、A 6 2、A 6 3
 、A 6 4、A 6 5、A 6 6、A 6 7、A 6 8、A 6 9、A 7 0、A 7 1、A 7 2、A 7 3

50

、A 7 4、A 7 5、A 7 6、A 7 7、A 7 8、A 7 9、A 8 1、A 8 2、A 8 3、A 8 5
 、A 8 6、A 8 7、A 8 8、A 8 9、A 9 0、A 9 1、A 9 2、A 9 3、A 9 4、A 9 5
 、A 9 6、A 9 7、A 9 8、A 9 9、A 1 0 0、A 1 0 1、A 1 0 2、A 1 0 3、A 1 0
 4、A 1 0 5、A 1 0 7、A 1 0 8、A 1 0 9、A 1 1 0、A 1 1 1、A 1 1 2、A 1 1
 3、A 1 1 4、A 1 1 5、A 1 1 6、A 1 1 7、A 1 1 8、A 1 1 9、A 1 2 0、A 1 2
 1、A 1 2 2、A 1 2 3、A 1 2 4、A 1 2 5、A 1 2 6、A 1 2 7、A 1 2 8、A 1 2
 9、A 1 3 0、A 1 3 2、A 1 3 3、A 1 3 4、A 1 3 5、A 1 3 6、A 1 3 7、A 1 3
 8、A 1 3 9、A 1 4 0、A 1 4 1、A 1 4 2、A 1 4 3、A 1 4 4、A 1 4 5、A 1 4
 6、A 1 4 7、A 1 4 8、A 1 4 9、A 1 5 0、A 1 5 1、A 1 5 2、A 1 5 3、A 1 5
 4、A 1 5 5、A 1 5 6、A 1 5 7、A 1 5 8、A 1 5 9、A 1 6 0、A 1 6 1、A 1 6
 2、A 1 6 3、A 1 6 4、A 1 6 5、A 1 6 6、A 1 6 7、A 1 6 8、A 1 6 9、A 1 7
 0、A 1 7 1、A 1 7 2、A 1 7 3、A 1 7 4、A 1 7 5、A 1 7 6、A 1 7 7、A 1 7
 8、A 1 7 9、A 1 8 0、A 1 8 1、A 1 8 2、A 1 8 3、A 1 8 4、A 1 8 5、A 1 8
 6、A 1 8 7、A 1 8 8、A 1 8 9、A 1 9 0、A 1 9 1、A 1 9 2、A 1 9 3、A 1 9
 4、A 1 9 5、A 1 9 6、A 1 9 7、A 1 9 8、A 1 9 9、A 2 0 0、A 2 0 1、A 2 0
 2、A 2 0 3、A 2 0 4、A 2 0 5、A 2 0 6、A 2 0 7、A 2 0 8、A 2 0 9、A 2 1
 0、A 2 1 1、A 2 1 2、A 2 1 3、A 2 1 4、A 2 1 5、A 2 1 6、A 2 1 7、A 2 1
 8、A 2 1 9、A 2 2 0、A 2 2 1、A 2 2 2、A 2 2 3、A 2 2 4、A 5 0 0、A 5 0
 1、A J、A K、A M、又はA Nのフレームワーク領域を含む。非限定的な例では、抗 T
 L 1 A 抗体は、抗体 A 2 1 9 のフレームワーク領域を含む。

10

20

【0 1 1 2】

抗体 C D R 及びフレームワーク領域は、A h o、K a b a t、C h o t h i a、又は I
 M G T 方法によって定義され得る。

【0 1 1 3】

一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、ヒト I G H V 1-4 6 * 0 2 フレームワーク
 又は改変されたヒト I G H V 1-4 6 * 0 2 フレームワークを含む重鎖可変フレームワ
 ーク領域と、ヒト I G K V 3-2 0 フレームワーク又は改変されたヒト I G K V 3-2 0 フ
 レームワークを含む軽鎖可変フレームワーク領域と、を含み、重鎖可変フレームワーク領
 域及び軽鎖可変フレームワーク領域は、ヒト I G H V 1-4 6 * 0 2 フレームワーク及び
 ヒト I G K V 3-2 0 フレームワークから 9 つ未満のアミノ酸改変を集合的に含む。一部
 の実施形態では、アミノ酸改変は、A h o 若しくは K a b a t ナンバリングによる、(a)
) 重鎖可変領域におけるアミノ酸 4 5 位での改変、(b) 重鎖可変領域におけるアミノ酸
 4 7 位での改変、(c) 重鎖可変領域におけるアミノ酸 5 5 位での改変、(d) 重鎖可変
 領域におけるアミノ酸 7 8 位での改変、(e) 重鎖可変領域におけるアミノ酸 8 0 位での
 改変、(f) 重鎖可変領域におけるアミノ酸 8 2 位での改変、(g) 重鎖可変領域におけ
 るアミノ酸 8 9 位での改変、若しくは (h) 重鎖可変領域におけるアミノ酸 9 1 位での改
 変、又は (a) ~ (h) から選択される 2 つ以上の改変の組み合わせを含む。一部の実施
 形態では、アミノ酸改変は、A h o 若しくは K a b a t ナンバリングによる、重鎖可変領
 域における (a) R 4 5 K、(b) A 4 7 R、(c) M 5 5 I、(d) V 7 8 A、(e)
 M 8 0 I、(f) R 8 2 T、(g) V 8 9 A、若しくは (h) M 9 1 L、又は (a) ~ (h)
 から選択される 2 つ以上の改変の組み合わせを含む。一部の実施形態では、アミノ酸
 改変は、A 4 7 R を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は、A 4 7 R、M 5 5 I、
 V 7 8 A、M 8 0 I、R 8 2 T、V 8 9 A、及び M 9 1 L；A 4 7 R、M 8 0 I、及び R
 8 2 T；A 4 7 R、M 8 0 I、R 8 2 T、V 8 9 A、及び M 9 1 L；又は A 4 7 R、M 5
 5 I、V 7 8 A、M 8 0 I、V 8 9 A、及び M 9 1 L を含む。一部の実施形態では、アミ
 ノ酸改変は、R 4 5 K 及び A 4 7 R を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は、R 4
 5 K、A 4 7 R、V 8 9 A、及び M 9 1 L を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は
 、R 4 5 K 及び A 4 7 R、及び M 8 0 I を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は、
 R 4 5 K、A 4 7 R、M 8 0 I、及び M 9 1 L；R 4 5 K、A 4 7 R、V 7 8 A、M 8 0
 I、V 8 9 A、及び M 9 1 L；R 4 5 K、A 4 7 R、M 5 5 I、V 7 8 A、M 8 0 I、R

30

40

50

8 2 T、V 8 9 A、及び M 9 1 L；R 4 5 K、A 4 7 R、M 8 0 I、V 8 9 A、及び M 9 1 L；R 4 5 K、A 4 7 R、M 5 5 I、M 8 0 I、R 8 2 T、V 8 9 A、及び M 9 1 L；R 4 5 K、A 4 7 R、M 8 0 I、及び V 8 9 A；R 4 5 K、A 4 7 R、M 8 0 I、R 8 2 T、V 8 9 A、M 9 1 L；又は R 4 5 K、A 4 7 R、M 5 5 I、M 8 0 I、V 8 9 A、及び M 9 1 L を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は、R 4 5 を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は、R 4 5 K 及び V 7 8 A を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は、V 7 8 A を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は、V 7 8 A 及び V 8 9 A；V 7 8 A 及び M 8 0 I；又は V 7 8 A、M 8 0 I、及び R 8 2 T を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は、V 8 9 A を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は、M 8 0 I を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は、A h o 又は K a b a t ナンバリングによる、(a) 軽鎖可変領域におけるアミノ酸 5 4 位での改変、及び／又は (b) 軽鎖可変領域におけるアミノ酸 5 5 位での改変を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は、A h o 又は K a b a t ナンバリングによる、軽鎖可変領域における L 5 4 P を含む。一部の実施形態では、アミノ酸改変は、A h o 又は K a b a t ナンバリングによる、軽鎖可変領域における L 5 5 W を含む。

10

20

30

40

50

【0114】

一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、配列番号 3 0 1 (X 1 V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S [H C D R 1] W V X 2 Q X 3 P G Q G L E W X 4 G [H C D R 2] R X 5 T X 6 T X 7 D T S T S T X 8 Y X 9 E L S S L R S E D T A V Y Y C A R [H C D R 3] W G Q G T T V T V S S) 又は配列番号 3 0 2 (X 1 V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S [H C D R 1] W V X 2 Q X 3 P G Q G L E W X 4 G [H C D R 2] R X 5 T X 6 T X 7 D T S T S T X 8 Y X 9 E L S S L R S E D T A V Y Y C [H C D R 3] W G Q G T T V T V S S) を含む重鎖フレームワークを含む。一部の例では、X 1 は、Q である。一部の例では、X 1 = E である。一部の例では、X 2 = R である。一部の例では、X 2 = K である。一部の例では、X 3 = A である。一部の例では、X 3 = R である。一部の例では、X 4 = M である。一部の例では、X 4 = I である。一部の例では、X 5 = V である。一部の例では、X 5 = A である。一部の例では、X 6 = M である。一部の例では、X 6 = I である。一部の例では、X 7 = R である。一部の例では、X 7 = T である。一部の例では、X 8 = V である。一部の例では、X 8 = A である。一部の例では、X 9 = M である。一部の例では、X 9 = L である。一部の実施形態では、X 1 は、A h o 又は K a b a t ナンバリングによって決定される、I G H V 1-4 6 * 0 2 の 1 位にある。一部の実施形態では、X 2 は、A h o 又は K a b a t のナンバリングにより決定される、I G H V 1-4 6 * 0 2 の 4 5 位にある。一部の実施形態では、X 3 は、A h o 又は K a b a t のナンバリングにより決定される、I G H V 1-4 6 * 0 2 の 4 7 位にある。一部の実施形態では、X 4 は、A h o 又は K a b a t のナンバリングにより決定される、I G H V 1-4 6 * 0 2 の 5 5 位にある。一部の実施形態では、X 5 は、A h o 又は K a b a t のナンバリングにより決定される、I G H V 1-4 6 * 0 2 の 7 8 位にある。一部の実施形態では、X 6 は、A h o 又は K a b a t のナンバリングにより決定される、I G H V 1-4 6 * 0 2 の 8 0 位にある。一部の実施形態では、X 7 は、A h o 又は K a b a t のナンバリングにより決定される、I G H V 1-4 6 * 0 2 の 8 2 位にある。一部の実施形態では、X 8 は、A h o 又は K a b a t のナンバリングにより決定される、I G H V 1-4 6 * 0 2 の 8 9 位にある。一部の実施形態では、X 9 は、A h o 又は K a b a t のナンバリングにより決定される、I G H V 1-4 6 * 0 2 の 9 1 位にある。

【0115】

一つの態様では、本明細書において、I G H V 1-4 6 * 0 2 を含む重鎖フレームワーク、又はそのバリエーションを含む抗 T L 1 A 抗体の第一の実施形態が提供され、この場合において当該バリエーションは、I G H V 1-4 6 * 0 2 のフレームワークから約 1 ~ 約 9 個のアミノ酸置換、又は約 1 ~ 約 2 0 個のアミノ酸置換、又は約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は 20 個のアミノ酸置換を含む。追加の実施形態には、以下が含まれる：(2) 重鎖フレームワー

クが、配列番号 301 を含む、実施形態 (1) の抗 T L 1 A。(3) X 1 = Q である、実施形態 2 の抗 T L 1 A。(4) X 1 = E である、実施形態 2 の抗 T L 1 A。(5) X 2 = R である、実施形態 2 ~ 4 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(6) X 2 = K である、実施形態 2 ~ 4 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(7) X 3 = A である、実施形態 2 ~ 6 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(8) X 3 = R である、実施形態 2 ~ 6 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(9) X 4 = M である、実施形態 2 ~ 8 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(10) X 4 = I である、実施形態 2 ~ 8 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(11) X 5 = V である、実施形態 2 ~ 10 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(12) X 5 = A である、実施形態 2 ~ 10 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(13) X 6 = M である、実施形態 2 ~ 12 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(14) X 6 = I である、実施形態 2 ~ 12 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(15) X 7 = R である、実施形態 2 ~ 14 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(16) X 7 = T である、実施形態 2 ~ 14 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(17) X 8 = V である、実施形態 2 ~ 16 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(18) X 8 = A である、実施形態 2 ~ 16 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(19) X 9 = M である、実施形態 2 ~ 18 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(20) X 9 = L である、実施形態 2 ~ 4 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(21) 抗体 A を含む、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(22) 抗体 B を含む、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(23) 抗体 C を含む、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(24) 抗体 D を含む、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(25) 抗体 E を含む、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(26) 抗体 F を含む、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(27) 抗体 G 又は I を含む、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(28) 抗体 H を含む、実施形態 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(34) I G K V 3 - 20 * 01 又はそのバリエーションを含む軽鎖フレームワークを含み、バリエーションが、約 1 ~ 約 2 個の置換、又は約 1 ~ 約 20 個のアミノ酸置換又はフレームワークにおける 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは 20 個のアミノ酸置換を含む、実施形態 1 ~ 33 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A。(35) X 10 が L である、実施形態 34 に記載の抗 T L 1 A 抗体。(36) X 10 が P である、実施形態 34 に記載の抗 T L 1 A 抗体。(37) X 11 が L である、実施形態 34 ~ 36 のいずれか一つに記載の抗 T L 1 A 抗体。(38) X 11 が W である、実施形態 34 ~ 36 のいずれか一つに記載の抗 T L 1 A 抗体。

10

20

30

40

50

【0116】

一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、配列番号 303 (E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C [L C D R 1] W Y Q Q K P G Q A P R X 10 X 11 I Y [L C D R 2] G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C [L C D R 3] F G G G T K L E I K) を含む軽鎖フレームワークを含む。一部の例では、X 10 は、L である。一部の例では、X 10 は、P である。一部の例では、X 11 は、L である。一部の例では、X 11 は、W である。一部の実施形態では、X 10 は、A h o 又は K a b a t のナンバリングにより決定される、I G K V 3 - 20 * 01 の 54 位にある。一部の実施形態では、X 11 は、A h o 又は K a b a t にナンバリングによって決定される、I G K V 3 - 20 * 01 の 55 位にある。

【0117】

一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、I G H V 1 - 46 * 02 を含む重鎖フレームワークを含む。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、配列番号 316 から約 1 ~ 約 20 個のアミノ酸置換を含む、I G H V 1 - 46 * 02 のバリエーションを含む重鎖フレームワークを含む。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、配列番号 316 から約 1 ~ 約 9 個のアミノ酸置換を含む、I G H V 1 - 46 * 02 のバリエーションを含む重鎖フレームワークを含む。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、フレームワークにおいて、配列番号 316 から約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15

、16、17、18、19、又は20個のアミノ酸置換を含むIGHV1-46*02のバリエーションを含む、重鎖フレームワークを含む。一部の例では、重鎖フレームワークの置換は、Aho又はKabattのナンバリングによって決定される、Q1Eを含む。一部の例では、重鎖フレームワークの置換は、Aho又はKabattのナンバリングによって決定される、R45Kを含む。一部の例では、重鎖フレームワークの置換は、Aho又はKabattのナンバリングによって決定される、A47Rを含む。一部の例では、重鎖フレームワークの置換は、Aho又はKabattのナンバリングによって決定される、M55Iを含む。一部の例では、重鎖フレームワークの置換は、Aho又はKabattのナンバリングによって決定される、V78Aを含む。一部の例では、重鎖フレームワークの置換は、Aho又はKabattのナンバリングによって決定される、M80Iを含む。一部の例では、重鎖フレームワークの置換は、Aho又はKabattのナンバリングによって決定される、R82Tを含む。一部の例では、重鎖フレームワークの置換は、Aho又はKabattのナンバリングによって決定される、V89Aを含む。一部の例では、重鎖フレームワークの置換は、Aho又はKabattのナンバリングによって決定される、M91Lを含む。

10

【0118】

一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、IGKV3-20*01を含む軽鎖フレームワークを含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号317から約1～約20個のアミノ酸置換を含む、IGKV3-20*01のバリエーションを含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号317から約1個のアミノ酸置換を含む、IGKV3-20*01のバリエーションを含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号317から約2個のアミノ酸置換を含む、IGKV3-20*01のバリエーションを含む軽鎖フレームワークを含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、フレームワークにおいて、配列番号317から約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20個のアミノ酸置換を含むIGKV3-20*01のバリエーションを含む、軽鎖フレームワークを含む。一部の例では、軽鎖フレームワークの置換は、Aho又はKabattのナンバリングによって決定される、Q1Eを含む。一部の例では、軽鎖フレームワークの置換は、Aho又はKabattのナンバリングによって決定される、R45Kを含む。

20

【0119】

一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号304によって記載される重鎖FR1を含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号305によって記載される重鎖FR2を含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号313によって記載される重鎖FR2を含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号306によって記載される重鎖FR3を含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号307によって記載される重鎖FR3を含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号314によって記載される重鎖FR3を含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号315によって記載される重鎖FR3を含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号308によって記載される重鎖FR4を含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号309によって記載される軽鎖FR1を含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号310によって記載される軽鎖FR2を含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号311によって記載される軽鎖FR3を含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号312によって記載される軽鎖FR4を含む。

30

40

【0120】

一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、表9Aのフレームワーク領域を含む。

【0121】

50

【表 5－1】

表 9 A. 例示的なフレームワーク配列

配列 番号	説明	配列
301	可変重1	X1VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS [HCDR1]WVX2QX3PGQG LEWX4G [HCDR2]RX5TX6TX7DTSTSTX8YX9ELSSLRSEDTA VYYCAR [HCDR3]WGQGT^{TV}TVSS 式中、X1-X11の各々は独立して、A、R、N、D、C、Q、E、 G、H、I、L、K、M、F、P、S、T、W、Y、又はVから選択 される 一部の例では、X1=Q又はEである 一部の例では、X2=R又はKである 一部の例では、X3=A又はRである 一部の例では、X4=M又はIである 一部の例では、X5=V又はAである 一部の例では、X6=M又はIである 一部の例では、X7=R又はTである 一部の例では、X8=V又はAである 一部の例では、X9=M又はLである
302	可変重2	X1VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS [HCDR1]WVX2QX3PGQG LEWX4G [HCDR2]RX5TX6TX7DTSTSTX8YX9ELSSLRSEDTA VYYC [HCDR3]WGQGT^{TV}TVSS 式中、X1-X11の各々は独立して、A、R、N、D、C、Q、E、 G、H、I、L、K、M、F、P、S、T、W、Y、又はVから選択 される 一部の例では、X1=Q又はEである 一部の例では、X2=R又はKである 一部の例では、X3=A又はRである 一部の例では、X4=M又はIである 一部の例では、X5=V又はAである 一部の例では、X6=M又はIである 一部の例では、X7=R又はTである 一部の例では、X8=V又はAである 一部の例では、X9=M又はLである

【 0 1 2 2 】

10

20

30

40

【表 5 - 2】

303	可変軽	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC [LCDR1] WYQQKPGQAPR X10 X11 IY [LCDR2] GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC [LCDR3] FGGGTKLEIK 式中、X10及びX11の各々は独立して、A、R、N、D、C、 Q、E、G、H、I、L、K、M、F、P、S、T、W、Y、又はVか ら選択される 一部の例では、X10=L又はPである 一部の例では、X11=L又はWである
304	219HC FR1、 212HC FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS
305	219HC FR2	WVKQRPQGQLEWMG
306	219HC FR3a	RVTITRDTSTSTVYLELSSLRSED TAVYYCAR
307	219HC FR3b	RVTITRDTSTSTVYLELSSLRSED TAVYYC
308	219HC FR4、 212HC FR4	WGQGTTVTVSS
309	219LC FR1、 212LC FR1	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC
310	219LC FR2、 212LC FR2	WYQQKPGQAPRPLIY
311	219LC FR3、 212LC FR3	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC
312	219LC FR4、 212LC FR4	FGGGTKLEIK
313	212HC FR2	WVRQRPQGQLEWIG
314	212HC FR3a	RATITTD TSTSTAYLELSSLRSED TAVYYCAR
315	212HC FR3b	RATITTD TSTSTAYLELSSLRSED TAVYYC
316	IGHV1-46*02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFNSYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCAR
317	IGKV3-20*01	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQYGGSSP

10

20

30

40

【0123】

例示的な抗 T L 1 A 可変領域

一態様では、本明細書において、配列番号 101～169 又は 420～427 のうちのいずれか 1 つと少なくとも約 80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % 同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 201～220 又は 430～437 のうちのいずれか 1 つと少なくとも約 80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100

50

0 % 同一の軽鎖可変領域と、を含む、抗 T L 1 A 抗体が提供される。

【 0 1 2 4 】

更に、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗 T L 1 A 抗体の第一の実施形態が本明細書において提供される。非限定的な追加の実施形態としては、以下が挙げられる：（実施形態 2）重鎖可変領域が、配列番号 1 0 1 と少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % 同一の配列、又は配列番号 1 0 1 と比較して約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは 1 0 個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。（実施形態 3）重鎖可変領域が、配列番号 1 0 2 と少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % 同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号 1 0 2 と比較して約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは 1 0 個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。（実施形態 4）重鎖可変領域が、配列番号 1 0 3 と少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % 同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号 1 0 3 と比較して約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは 1 0 個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。（実施形態 5）重鎖可変領域が、配列番号 1 0 4 と少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % 同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号 1 0 4 と比較して約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは 1 0 個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。（実施形態 6）重鎖可変領域が、配列番号 1 0 5 と少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % 同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号 1 0 5 と比較して約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは 1 0 個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。（実施形態 7）重鎖可変領域が、配列番号 1 0 6 と少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % 同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号 1 0 6 と比較して約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは 1 0 個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。（実施形態 8）重鎖可変領域が、配列番号 1 0 7 と少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % 同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号 1 0 7 と比較して約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは 1 0 個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。（実施形態 9）重鎖可変領域が、配列番号 1 0 8 と少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % 同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号 1 0 8 と比較して約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは 1 0 個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。（実施形態 1 0）重鎖可変領域が、配列番号 1 0 9 と少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % 同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号 1 0 9 と比較して約 1、2、3、4、

10

20

30

40

50

50

50

50

[illegible]

くとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号147と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。（実施形態49）重鎖可変領域が、配列番号148と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号148と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは1

10

0個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。（実施形態50）重鎖可変領域が、配列番号149と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号149と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。（実施形態51）重鎖可変領域が、配列番号150と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号150と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。（実施形態52）重鎖可変領域が、配列番号151と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号151と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。（実施形態53）重鎖可変領域が、配列番号152と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号152と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。（実施形態54）重鎖可変領域が、配列番号153と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号153と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。（実施形態55）重鎖可変領域が、配列番号154と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号154と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。（実施形態56）重鎖可変領域が、配列番号155と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号155と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。（実施形態57）重鎖可変領域が、配列番号156と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、

20

30

40

50

50

2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。(実施形態67)重鎖可変領域が、配列番号166と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号166と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。(実施形態68)重鎖可変領域が、配列番号167と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号167と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。(実施形態69)重鎖可変領域が、配列番号168と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号168と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。(実施形態70)重鎖可変領域が、配列番号169と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は重鎖可変領域が、配列番号169と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。

10

20

30

40

50

【0125】

(実施形態71)軽鎖可変領域が、配列番号201と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号201と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態72)軽鎖可変領域が、配列番号202と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号202と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態73)軽鎖可変領域が、配列番号203と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号203と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態74)軽鎖可変領域が、配列番号204と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号204と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態75)軽鎖可変領域が、配列番号205と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領

域が、配列番号205と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態76)軽鎖可変領域が、配列番号206と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号206と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態77)軽鎖可変領域が、配列番号207と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号207と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態78)軽鎖可変領域が、配列番号208と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号208と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態79)軽鎖可変領域が、配列番号209と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号209と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態80)軽鎖可変領域が、配列番号210と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号210と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態81)軽鎖可変領域が、配列番号211と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号211と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態82)軽鎖可変領域が、配列番号212と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号212と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態83)軽鎖可変領域が、配列番号213と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号213と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態84)軽鎖可変領域が、配列番号214と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%

10

20

30

40

50

、 98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号214と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。（実施形態85）軽鎖可変領域が、配列番号215と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号215と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。（実施形態86）軽鎖可変領域が、配列番号216と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号216と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。（実施形態87）軽鎖可変領域が、配列番号217と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号217と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。（実施形態88）軽鎖可変領域が、配列番号218と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号218と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。（実施形態89）軽鎖可変領域が、配列番号219と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号219と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。（実施形態90）軽鎖可変領域が、配列番号220と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号220と比較して約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個のアミノ酸置換若しくは欠失を有する配列を含む、実施形態1～70のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。

10

20

30

40

50

【0126】

（実施形態91）重鎖可変領域が、配列番号101と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号201と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。（実施形態92）重鎖可変領域が、配列番号102と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号205と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、

20

30

40

40

50

50

50

(実施形態 106) 重鎖可変領域が、配列番号 107 と少なくとも約 80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、若しくは 100 % 同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号 202 と少なくとも約 80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、若しくは 100 % 同一の配列を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 107) 重鎖可変領域が、配列番号 110 と少なくとも約 80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、

20

30

50

10

20

30

40

50

30

50

(実施形態126)重鎖可変領域が、配列番号122と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号207と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。(実施形態127)重鎖可変領域が、配列番号123と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号202と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。(実施形態128)重鎖可変領域が、配列番号124と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号202と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%

10

20

30

40

50

40

50

20

50

88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号201と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。
(実施形態151) 重鎖可変領域が、配列番号130と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号201と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。
(実施形態152) 重鎖可変領域が、配列番号132と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号201と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。
(実施形態153) A500を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。
(実施形態154) A501を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。
(実施形態155) 重鎖可変領域が、配列番号420と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号430と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。
(実施形態156) 重鎖可変領域が、配列番号421と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号431と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。
(実施形態157) 重鎖可変領域が、配列番号422と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号432と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。
(実施形態158) 重鎖可変領域が、配列番号427と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含むか、又は軽鎖可変領域が、配列番号437と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%同一の配列を含む、実施形態1の抗TL1A抗体。

10

20

30

40

50

【0138】

例示的な抗TL1A定常領域

一部の実施形態では、一つ以上のアミノ酸改変が、ヒト又はヒト化抗体のフラグメント

結晶化可能（Fc）領域に導入されてもよく、それによって、Fc領域のバリエーションが生成される。Fc領域は、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を含んでもよく、当該領域は、ヒンジ領域、CH2ドメイン、CH3ドメイン、又はそれらの任意の組み合わせを含む。本明細書で使用される場合、Fc領域は、天然配列のFc領域、及びバリエーションのFc領域を含む。Fc領域のバリエーションは、一つ以上のアミノ酸の位置でアミノ酸改変（例えば、置換、付加、又は欠失）を含む、ヒトFc領域配列（例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3、又はIgG4のFc領域）を含み得る。例示的な実施形態では、Fc領域は、配列番号320～367のうちのいずれか1つを含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、配列番号319、368～381のうちのいずれか1つを含む定常領域を含む。

10

【0139】

一部の実施形態では、本開示の抗体は、ヒトIgGと比較して、エフェクター機能が低下している。エフェクター機能とは、抗体Fc領域と、Fc受容体又はリガンドとの相互作用から生じる生物学的事象を指す。非限定的なエフェクター機能としては、C1q結合、補体依存性細胞傷害性（CDC）、Fc受容体結合、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ADCC）、抗体依存性細胞食作用（ADCP）、サイトカイン分泌、抗原提示細胞による免疫複合体媒介性抗原取り込み、細胞表面受容体（例えば、B細胞受容体）の下方制御、及びB細胞活性化が挙げられる。一部の例では、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ADCC）は、Fc受容体を発現する非特異的細胞傷害性細胞（例えば、ナチュラルキラー細胞、好中球、マクロファージ）が、標的細胞上の結合した抗体を認識し、その後、標的細胞の溶解を引き起こす、細胞媒介性反応を指す。一部の例では、補体依存性細胞傷害（CDC）とは、補体の存在下での標的細胞の溶解を指し、補体作用経路は、標的と結合した抗体にC1qが結合することによって開始される。

20

【0140】

一部のFc領域は、エフェクター機能を自然に欠落しており、一部のFc領域は、エフェクター機能を低下させる変異を含む場合がある。例えば、IgG4はADCC活性とCDC活性が低く、IgG2はADCC活性が低い。

【0141】

本開示は、非バリエーションFc領域を含む抗体、すなわち、ADCCを低下させる置換以外は同じ配列同一性を有する抗体（ヒトIgG1、配列番号320など）と比較して、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、又はそれ以上低下したADCCを呈することによって特徴付けられるFc領域を含む抗体を提供する。本開示は、非バリエーションFc領域を含む抗体、すなわち、CDCを低下させる置換以外は同じ配列同一性を有する抗体（ヒトIgG1、配列番号320など）と比較して、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、又はそれ以上低下したCDCを呈することによって特徴付けられるFc領域を含む抗体を提供する。特定の実施形態では、本開示の抗体は、ヒトIgG1と比較して、エフェクター機能が低下している。特定の実施形態では、本明細書の抗体は、検出可能なADCC活性を有さない。特定の実施形態では、ADCC活性の低下及び／又は減少は、Fcリガンド及び／又は受容体に対して本発明抗体が呈するアフィニティの低下が原因であり得る。特定の実施形態では、本明細書の抗体は、検出可能なCDC活性を呈さない。特定の実施形態では、CDC活性の低下及び／又は減少は、Fcリガンド及び／又は受容体に対して本発明抗体が呈するアフィニティの低下が原因であり得る。エフェクター機能の測定は、実施例3に記載されるように実施されてもよい。

30

40

【0142】

一部の実施形態では、本明細書に記載のFc領域を含む抗体は、非改変抗体（例えば、配列番号320を有するヒトIgG1）に対して、C1qに対するアフィニティの低下を呈する。一部の実施形態では、本明細書の抗体は、非改変抗体よりも、少なくとも2倍、又は少なくとも3倍、又は少なくとも5倍、又は少なくとも7倍、又は少なくとも10倍

50

、又は少なくとも20倍、又は少なくとも30倍、又は少なくとも40倍、又は少なくとも50倍、又は少なくとも60倍、又は少なくとも70倍、又は少なくとも80倍、又は少なくとも90倍、少なくとも100倍、又は少なくとも200倍低いC1q受容体に対するアフィニティを呈する。一部の実施形態では、本明細書の抗体は、非改変抗体よりも、少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%、少なくとも50%、少なくとも40%、少なくとも30%、少なくとも20%、少なくとも10%、又は少なくとも5%低い、C1qに対するアフィニティを呈する。

【0143】

一部の実施形態では、本開示の抗体は、全てではないが一部のエフェクター機能を保有するバリエーションであり、これにより、本開示の抗体は、インビボでの抗体の半減期が重要であるが、ある特定のエフェクター機能（補体及びADCCなど）が不要であるか、又は有害であるアプリケーションの有望な候補となる。

10

【0144】

インビトロ及び／又はインビボの細胞傷害性アッセイを実施して、CDC及び／又はADCC活性の低下／損失を確認することができる。例えば、Fc受容体（FcR）結合アッセイを実施して、抗体がFcγR結合を欠いており（したがってADCC活性を欠いている可能性が高い）、しかしFcRn結合能力は保持していることを確認することができる。エフェクター機能の測定は、実施例3に記載されるように実施されてもよい。

【0145】

一部の実施形態では、抗体は、ELISAにより、Fcγ受容体及び補体C1qへの結合について試験される。一部の実施形態では、抗体は、例えば、活性化マーカーの発現を誘導する能力を評価することによって、インビトロでの初代ヒト免疫細胞を活性化する能力について試験される。

20

【0146】

一部の実施形態では、抗TL1A抗体のADCC活性の評価は、免疫エフェクター細胞と組み合わせて抗体を標的細胞に添加することを含む。免疫エフェクター細胞は抗原抗体複合体によって活性化され、標的細胞の細胞溶解をもたらす。細胞溶解は、溶解した細胞からの標識（例えば、放射性基質、蛍光色素、又は天然の細胞内タンパク質）の放出によって検出され得る。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞としては、末梢血単核細胞（PBMC）及びナチュラルキラー（NK）細胞が挙げられる。インビトロADCCアッセイの具体的な例は、Wisecarver et al., 1985 79: 277-282; Bruggemann et al., 1987, J Exp Med 166: 1351-1361; Wilkinson et al., 2001, J Immunol Methods 258: 183-191; Patel et al., 1995 J Immunol Methods 184: 29-38に記載されている。あるいは、又は追加的に、対象抗体のADCC活性は、例えば、Clynes et al., 1998, PNAS USA 95: 652-656に開示されるモデルなどの動物モデルにおいて、インビボで評価されてもよい。

30

【0147】

一部の実施形態では、補体活性化の評価、CDCアッセイは、Gazzano-Santoro et al., 1996, J. Immunol. Methods, 202: 163に記載されるように実施されてもよい。

40

【0148】

ADCC及び／又はCDCを低下し得るIgG1におけるFc変異の非限定的な例としては、IgG1における231、232、234、235、236、237、238、239、264、265、267、269、270、297、299、318、320、322、325、327、328、329、330、及び331位のうちの1つ以上での置換が挙げられ、定常領域のナンバリングシステムは、Kabattによって記載されるEUインデックスのナンバリングシステムである。ある特定の実施形態では、本開示の抗体は、ヒトIgG1と比較して低下したエフェクター機能を有する。

50

【0149】

一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、以下の置換のうちの一つ以上を含むI g G 1 F c領域を含む：N 2 9 7 A、N 2 9 7 Q、N 2 9 7 D、D 2 6 5 A、S 2 2 8 P、L 2 3 5 A、L 2 3 7 A、L 2 3 4 A、E 2 3 3 P、L 2 3 4 V、C 2 3 6 欠失、P 2 3 8 A、A 3 2 7 Q、P 3 2 9 A、P 3 2 9 G、L 2 3 5 E、P 3 3 1 S、L 2 3 4 F、2 3 5 G、2 3 5 Q、2 3 5 R、2 3 5 S、2 3 6 F、2 3 6 R、2 3 7 E、2 3 7 K、2 3 7 N、2 3 7 R、2 3 8 A、2 3 8 E、2 3 8 G、2 3 8 H、2 3 8 I、2 3 8 V、2 3 8 W、2 3 8 Y、2 4 8 A、2 5 4 D、2 5 4 E、2 5 4 G、2 5 4 H、2 5 4 I、2 5 4 N、2 5 4 P、2 5 4 Q、2 5 4 T、2 5 4 V、2 5 5 N、2 5 6 H、2 5 6 K、2 5 6 R、2 5 6 V、2 6 4 S、2 6 5 H、2 6 5 K、2 6 5 S、2 6 5 Y、2 6 7 G、2 6 7 H、2 6 7 I、2 6 7 K、2 6 8 K、2 6 9 N、2 6 9 Q、2 7 0 A、2 7 0 G、2 7 0 M、2 7 0 N、2 7 1 T、2 7 2 N、2 7 9 F、2 7 9 K、2 7 9 L、2 9 2 E、2 9 2 F、2 9 2 G、2 9 2 I、2 9 3 S、3 0 1 W、3 0 4 E、3 1 1 E、3 1 1 G、3 1 1 S、3 1 6 F、3 2 7 T、3 2 8 V、3 2 9 Y、3 3 0 R、3 3 9 E、3 3 9 L、3 4 3 I、3 4 3 V、3 7 3 A、3 7 3 G、3 7 3 S、3 7 6 E、3 7 6 W、3 7 6 Y、3 8 0 D、3 8 2 D、3 8 2 P、3 8 5 P、4 2 4 H、4 2 4 M、4 2 4 V、4 3 4 I、4 3 8 G、4 3 9 E、4 3 9 H、4 3 9 Q、4 4 0 A、4 4 0 D、4 4 0 E、4 4 0 F、4 4 0 M、4 4 0 T、4 4 0 V。

10

【0150】

一部の実施形態では、抗体は、表 3、表 1 3、及び表 9 Bに開示される代表的な配列から選択されるF c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、E 2 3 3 Pを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、S 2 2 8 P及びL 2 3 5 Eを含むI g G 4 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、L 2 3 5 Eを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、L 2 3 4 A及びL 2 3 5 Aを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A及びG 2 3 7 Aを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A及びP 3 2 9 Gを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、L 2 3 4 F、L 2 3 5 E及びP 3 3 1 Sを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、L 2 3 4 A、L 2 3 5 E及びG 2 3 7 Aを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、L 2 3 4 A、L 2 3 5 E、G 2 3 7 A及びP 3 3 1 Sを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、G 2 3 7 A、P 2 3 8 S、H 2 6 8 A、A 3 3 0 S及びP 3 3 1 S (I g G 1 σ)を含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A及びP 3 2 9 Aを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、G 2 3 6 R及びL 3 2 8 Rを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、G 2 3 7 Aを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、F 2 4 1 Aを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、V 2 6 4 Aを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、D 2 6 5 Aを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、D 2 6 5 A及びN 2 9 7 Aを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、D 2 6 5 A及びN 2 9 7 Gを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a tナンバリングシステムに従い、D 2 7 0 Aを含むI g G 1 F c領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a

20

30

40

50

b a t ナンバリングシステムに従い、N 2 9 7 A を含む I g G 1 F c 領域を含む。一部の
実施形態では、抗体は、K a b a t ナンバリングシステムに従い、N 2 9 7 G を含む I
g G 1 F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a t ナンバリングシス
テムに従い、N 2 9 7 D を含む I g G 1 F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、
K a b a t ナンバリングシステムに従い、N 2 9 7 Q を含む I g G 1 F c 領域を含む。
一部の実施形態では、抗体は、K a b a t ナンバリングシステムに従い、P 3 2 9 A を含
む I g G 1 F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a t ナンバリングシ
ステムに従い、P 3 2 9 G を含む I g G 1 F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体
は、K a b a t ナンバリングシステムに従い、P 3 2 9 R を含む I g G 1 F c 領域を含
む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a t ナンバリングシステムに従い、A 3 3 0 L
を含む I g G 1 F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a t ナンバリン
グシステムに従い、P 3 3 1 A を含む I g G 1 F c 領域を含む。一部の実施形態では、
抗体は、K a b a t ナンバリングシステムに従い、P 3 3 1 S を含む I g G 1 F c 領域
を含む。一部の実施形態では、抗体は、I g G 2 F c 領域を含む。一部の実施形態では
、抗体は、I g G 4 F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a t ナンバ
リングシステムに従い、S 2 2 8 P を含む I g G 4 F c 領域を含む。一部の実施形態で
は、抗体は、K a b a t ナンバリングシステムに従い、S 2 2 8 P、F 2 3 4 A 及び L 2
3 5 A を含む I g G 4 F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、I g G 2 - I g
G 4 クロス-サブクラス (I g G 2 / G 4) F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体
は、I g G 2 - I g G 3 クロス-サブクラス F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体
は、K a b a t ナンバリングシステムに従い、H 2 6 8 Q、V 3 0 9 L、A 3 3 0 S 及び
P 3 3 1 S を含む I g G 2 F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a t
ナンバリングシステムに従い、V 2 3 4 A、G 2 3 7 A、P 2 3 8 S、H 2 6 8 A、V 3
0 9 L、A 3 3 0 S 及び P 3 3 1 S を含む I g G 2 F c 領域を含む。一部の実施形態で
は、抗体は、高マンノースグリコシル化を含む F c 領域を含む。

10

20

30

40

【0151】

一部の実施形態では、抗体は、K a b a t ナンバリングシステムに従い、S 2 2 8 P 置
換を含む I g G 4 F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a t ナンバ
リングシステムに従い、A 3 3 0 S 置換を含む I g G 4 F c 領域を含む。一部の実施形態
では、抗体は、K a b a t ナンバリングシステムに従い、P 3 3 1 S 置換を含む I g G 4
F c 領域を含む。

【0152】

一部の実施形態では、抗体は、K a b a t ナンバリングシステムに従い、A 3 3 0 S 置
換を含む I g G 2 F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a t ナンバ
リングシステムに従い、P 3 3 1 S 置換を含む I g G 2 F c 領域を含む。一部の実施形態
では、抗体は、K a b a t ナンバリングシステムに従い、2 3 4 A 置換を含む I g G 2
F c 領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、K a b a t ナンバリングシステムに従い
、2 3 7 A 置換を含む I g G 2 F c 領域を含む。

【0153】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗 T L 1 A は、表 1 3 に示される F c 領域
を含む。

【0154】

50

【表 6】

表 1 3. 例示的な F c 変異

変異	定常領域(配列番号)		
	K_DL	R_EM	K_EM
野生型 IgG1	320	321	322
L235E	323	324	325
L234A、L235A	326	327	328
L234A、L235A、G237A	329	330	331
L234A、L235A、P329G	332	333	334
L234F、L235E、P331S	335	336	337
L234A、L235E、G237A	338	339	340
L234A、L235E、G237A、P331S	341	342	343
L234A、L235A、P329A	344	345	346
D265A	347	348	349
N297G	350	351	352
D265A、N297A	353	354	355
D265A、N297G	356	357	358
L235A、G237A	359	360	361
野生型 IgG4	362		

【0155】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗 T L 1 A 抗体は、表 9 B からの配列を含む F c 領域を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗 T L 1 A 抗体は、配列番号 3 2 0 ~ 3 6 7 のうちのいずれか 1 つ、又は配列番号 3 2 0 ~ 3 6 7 のうちのいずれか 1 つと少なくとも約 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一の配列を含む、F c 領域を含む。

【0156】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗 T L 1 A は、配列番号 3 1 9、又は配列番号 3 1 9 と少なくとも約 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一の配列を含む軽鎖定常領域を含む。

【0157】

追加の非限定的な例示的な抗 T L 1 A 抗体の実施形態

C D R 実施形態

一態様では、本明細書において、抗 T L 1 A 抗体の第 1 の実施形態が提供される。本明細書で使用される場合、抗 T L 1 A 抗体には、抗 T L 1 A 抗原結合断片が含まれる。非限定的な追加の実施形態としては、以下が挙げられる：（実施形態 2）配列番号 1、4 0 1、4 0 7、4 1 3、又は 4 5 0 を含む H C D R 1、配列番号 2、3、4、5、4 0 2、4 0 8、4 1 4、又は 4 5 1 を含む H C D R 2、及び配列番号 6、7、8、9、4 0 3、4 0 9、4 1 5、又は 4 5 2 を含む H C D R 3 を含む重鎖と、配列番号 1 0、4 0 4、4 1 0、4 1 6、又は 4 5 3 を含む L C D R 1、配列番号 1 1、4 0 5、4 1 1、4 1 7、又は 4 5 4 を含む L C D R 2、及び配列番号 1 2、1 3、1 4、1 5、4 0 6、4 1 2、4 1 8、又は 4 5 5 を含む L C D R 3 を含む軽鎖と、を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。（実施形態 3）配列番号 1 を含む H C D R 1 を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。（

実施形態 4) 配列番号 2 を含む H C D R 2 を含む、実施形態 1 又は実施形態 2 の抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 5) 配列番号 3 を含む H C D R 2 を含む、実施形態 1 又は実施形態 2 の抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 6) 配列番号 4 を含む H C D R 2 を含む、実施形態 1 又は実施形態 2 の抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 7) 配列番号 5 を含む H C D R 2 を含む、実施形態 1 又は実施形態 2 の抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 8) 配列番号 6 を含む H C D R 3 を含む、実施形態 1 ~ 6 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 9) 配列番号 7 を含む H C D R 3 を含む、実施形態 1 ~ 6 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 10) 配列番号 8 を含む H C D R 3 を含む、実施形態 1 ~ 6 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 11) 配列番号 9 を含む H C D R 3 を含む、実施形態 1 ~ 6 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 12) 配列番号 10 を含む L C D R 1 を含む、実施形態 1 ~ 10 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 13) 配列番号 11 を含む L C D R 2 を含む、実施形態 1 ~ 11 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 14) 配列番号 12 を含む L C D R 3 を含む、実施形態 1 ~ 12 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 15) 配列番号 13 を含む L C D R 3 を含む、実施形態 1 ~ 12 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 16) 配列番号 14 又は 15 を含む L C D R 3 を含む、実施形態 1 ~ 12 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 17) 抗体 A、B、C、D、E、F、G、H、I、A2、B2、C2、D2、E2、F2、G2、H2、I2、J、K、M、又は N (表 10) の C D R を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 18) (a) 配列番号 1 によって記載されるアミノ酸配列を含む H C D R 1、(b) 配列番号 2 ~ 5 のうちのいずれか 1 つによって記載されるアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (c) 配列番号 6 ~ 9 のうちのいずれか 1 つによって記載されるアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、重鎖可変領域と、(d) 配列番号 10 によって記載されるアミノ酸配列を含む L C D R 1、(e) 配列番号 11 によって記載されるアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (f) 配列番号 12 ~ 15 のうちのいずれか 1 つによって記載されるアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、軽鎖可変領域と、を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 19) 配列番号 1 によって記載される H C D R 1、配列番号 2 によって記載される H C D R 2、配列番号 6 によって記載される H C D R 3、配列番号 10 によって記載される L C D R 1、配列番号 11 によって記載される L C D R 2、及び配列番号 12 によって記載される L C D R 3 を含む、実施形態 1 の抗 T L 1 A 抗体。

10

20

30

【0158】

フレームワークの実施形態

(実施形態 20) I G H V 1 - 4 6 * 0 2 を含む重鎖フレームワークを含む、実施形態 1 ~ 19 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 21) 配列番号 3 1 6 から約 1 ~ 約 20 個のアミノ酸置換を含む、I G H V 1 - 4 6 * 0 2 のバリエーションを含む重鎖フレームワークを含む、実施形態 1 ~ 19 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 22) 配列番号 3 1 6 から約 1 ~ 約 9 個のアミノ酸置換を含む、I G H V 1 - 4 6 * 0 2 のバリエーションを含む重鎖フレームワークを含む、実施形態 1 ~ 19 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 23) フレームワークにおいて、配列番号 3 1 6 から約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は 20 個のアミノ酸置換を含む I G H V 1 - 4 6 * 0 2 のバリエーションを含む、重鎖フレームワークを含む、実施形態 1 ~ 19 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 24) 重鎖フレームワーク置換が、A h o 又は K a b a t ナンバリングによって決定される、Q 1 E を含む、実施形態 21 ~ 23 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 25) 重鎖フレームワーク置換が、A h o 又は K a b a t ナンバリングによって決定される、R 4 5 K を含む、実施形態 21 ~ 24 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 26) 重鎖フレームワーク置換が、A h o 又は K a b a t ナンバリングによって決定される、A 4 7 R を含む、実施形態 21 ~ 25 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 27) 重鎖フレームワーク置換が、A h o 又は K a b a t ナンバリングによって決定される、M 5 5 I を含む、実施形態 21 ~ 26 のう

40

50

ちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態28)重鎖フレームワーク置換が、A h o又はK a b a tナンバリングによって決定される、V 7 8 Aを含む、実施形態21~27のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態29)重鎖フレームワーク置換が、A h o又はK a b a tナンバリングによって決定される、M 8 0 Iを含む、実施形態21~28のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態30)重鎖フレームワーク置換が、A h o又はK a b a tナンバリングによって決定される、R 8 2 Tを含む、実施形態21~29のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態31)重鎖フレームワーク置換が、A h o又はK a b a tナンバリングによって決定される、V 8 9 Aを含む、実施形態21~30のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態32)重鎖フレームワーク置換が、A h o又はK a b a tナンバリングによって決定される、M 9 1 Lを含む、実施形態21~31のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。

10

【0159】

(実施形態33)配列番号301を含む重鎖フレームワークを含む、実施形態1~19のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態34)X1が、Qである、実施形態33の抗TL1A抗体。(実施形態35)X1=Eである、実施形態33の抗TL1A。(実施形態36)X2=Rである、実施形態33~35のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態37)X2=Kである、実施形態33~35のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態38)X3=Aである、実施形態33~37のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態39)X3=Rである、実施形態33~37のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態40)X4=Mである、実施形態33~39のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態41)X4=Iである、実施形態33~39のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態42)X5=Vである、実施形態33~41のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態43)X5=Aである、実施形態33~41のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態44)X6=Mである、実施形態33~43のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態45)X6=Iである、実施形態33~43のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態46)X7=Rである、実施形態33~45のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態47)X7=Tである、実施形態33~45のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態48)X8=Vである、実施形態33~47のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態49)X8=Aである、実施形態33~47のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態50)X9=Mである、実施形態33~49のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態51)X9=Lである、実施形態33~49のうちのいずれか1つの抗TL1A。

20

30

【0160】

(実施形態52)IGKV3-20*01を含む軽鎖フレームワークを含む、実施形態1~51のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態53)配列番号317から約1~約20個のアミノ酸置換を含む、IGKV3-20*01のバリエーションを含む軽鎖フレームワークを含む、実施形態1~51のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態54)配列番号317から約1個のアミノ酸置換を含む、IGKV3-20*01のバリエーションを含む軽鎖フレームワークを含む、実施形態1~51のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態55)配列番号317から約2個のアミノ酸置換を含む、IGKV3-20*01のバリエーションを含む軽鎖フレームワークを含む、実施形態1~51のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態56)フレームワークにおいて、配列番号317から約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20個のアミノ酸置換を含むIGKV3-20*01のバリエーションを含む、軽鎖フレームワークを含む、実施形態1~51のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態57)軽鎖フレームワーク置換が、A h o又はK a b a tナンバリングによって決定される、Q 1 Eを含む、実施形態53~56のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態58)軽鎖フレームワーク置換が、A h o又はK a b a tナンバリングによって決定される、R 4 5 Kを含む、実施形態53~57のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。

40

50

【0161】

(実施形態59) 配列番号303を含む軽鎖フレームワークを含む軽鎖を含む、実施形態1～51のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態60) X10が、Lである、実施形態59の抗TL1A抗体。(実施形態61) X10が、Pである、実施形態59の抗TL1A抗体。(実施形態62) X11が、Lである、実施形態59～61のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態63) X11が、Wである、実施形態59～61のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。

【0162】

(実施形態64) 改変されたヒトIGHV1-46*02フレームワークを含む重鎖可変フレームワーク領域と、ヒトIGKV3-20フレームワーク又は改変されたヒトIGKV3-20フレームワークを含む軽鎖可変フレームワーク領域と、を含み、重鎖可変フレームワーク領域及び軽鎖可変フレームワーク領域は、ヒトIGHV1-46*02フレームワーク及びヒトIGKV3-20フレームワークと比較して、少なくとも1つのアミノ酸改変を集合的に含む、実施形態1～19のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態65) 少なくとも1つのアミノ酸改変が、約13、12、11、10、9、又は8個以下のアミノ酸改変である、実施形態64の抗体。(実施形態66) アミノ酸改変が、重鎖可変領域におけるアミノ酸45位での改変を含む、実施形態64又は実施形態65の抗体。(実施形態67) アミノ酸改変が、重鎖可変領域におけるアミノ酸47位での改変を含む、実施形態64～66のうちのいずれか1つの抗体。(実施形態68) アミノ酸改変が、重鎖可変領域におけるアミノ酸55位での改変を含む、実施形態64～67のうちのいずれか1つの抗体。(実施形態69) アミノ酸改変が、重鎖可変領域におけるアミノ酸78位での改変を含む、実施形態64～68のうちのいずれか1つの抗体。(実施形態70) アミノ酸改変が、重鎖可変領域におけるアミノ酸80位での改変を含む、実施形態64～69のうちのいずれか1つの抗体。(実施形態71) アミノ酸改変が、重鎖可変領域におけるアミノ酸82位での改変を含む、実施形態64～70のうちのいずれか1つの抗体。(実施形態72) アミノ酸改変が、重鎖可変領域におけるアミノ酸89位での改変を含む、実施形態64～71のうちのいずれか1つの抗体。(実施形態73) アミノ酸改変が、Aho又はKabatatナンバリングによる、重鎖可変領域におけるアミノ酸91位での改変を含む、実施形態64～72のうちのいずれか1つの抗体。(実施形態74) アミノ酸改変が、Aho若しくはKabatatナンバリングによる、重鎖可変領域における(a) R45K、(b) A47R、(c) M55I、(d) V78A、(e) M80I、(f) R82T、(g) V89A、若しくは(h) M91L、又は(a)～(h)から選択される2つ以上の改変の組み合わせを含む、実施形態64～65のうちのいずれか1つの抗体。(実施形態75) アミノ酸改変が、A47Rを含む実施形態74の抗体。(実施形態76) アミノ酸改変が、A47R、M55I、V78A、M80I、R82T、V89A、及びM91L；A47R、M80I、及びR82T；A47R、M80I、R82T、V89A、及びM91L；又はA47R、M55I、V78A、M80I、V89A、及びM91Lを含む、実施形態74の抗体。(実施形態77) アミノ酸改変が、R45K及びA47Rを含む、実施形態74の抗体。(実施形態78) アミノ酸改変が、R45K、A47R、V89A、及びM91Lを含む、実施形態74の抗体。(実施形態79) アミノ酸改変が、R45K及びA47R、及びM80Iを含む、実施形態74の抗体。(実施形態80) アミノ酸改変が、R45K、A47R、M80I、及びM91L；R45K、A47R、V78A、M80I、V89A、及びM91L；R45K、A47R、M55I、V78A、M80I、R82T、V89A、及びM91L；R45K、A47R、M80I、V89A、及びM91L；R45K、A47R、M55I、M80I、R82T、V89A、及びM91L；R45K、A47R、M80I、及びV89A；R45K、A47R、M80I、R82T、V89A、M91L；又はR45K、A47R、M55I、M80I、V89A、及びM91Lを含む、実施形態74の抗体。(実施形態81) アミノ酸改変が、R45Kを含む、実施形態74の抗体。(実施形態82) アミノ酸改変が、R45K及びV78Aを含む、実施形態74の抗体。(実施形態83) アミノ酸

10

20

30

40

50

改変が、V 7 8 Aを含む、実施形態 7 4 の抗体。（実施形態 8 4）アミノ酸改変が、V 7 8 A 及び V 8 9 A；V 7 8 A 及び M 8 0 I；又は V 7 8 A、M 8 0 I、及び R 8 2 T を含む、実施形態 7 4 の抗体。（実施形態 8 5）アミノ酸改変が、V 8 9 A を含む、実施形態 7 4 の抗体。（実施形態 8 6）アミノ酸改変が、M 8 0 I を含む、実施形態 7 4 の抗体。（実施形態 8 7）アミノ酸改変が、A h o 又は K a b a t ナンバリングによる、（a）軽鎖可変領域におけるアミノ酸 5 4 位での改変、及び／又は（b）軽鎖可変領域におけるアミノ酸 5 5 位での改変を含む、実施形態 6 4 ～ 8 6 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 8 8）アミノ酸改変が、A h o 又は K a b a t ナンバリングによる、軽鎖可変領域における L 5 4 P を含む、実施形態 8 7 の抗体。（実施形態 8 9）アミノ酸改変が、A h o 又は K a b a t ナンバリングによる、軽鎖可変領域における L 5 5 W を含む、実施形態 8 7 又は 8 8 の抗体。

10

【0163】

（実施形態 9 0）配列番号 3 0 4 によって記載される重鎖 F R 1 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 9 1）配列番号 3 0 5 によって記載される重鎖 F R 2 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 又は 9 0 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 9 2）配列番号 3 1 3 によって記載される重鎖 F R 2 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 又は 9 0 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 9 3）配列番号 3 0 6 によって記載される重鎖 F R 3 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 又は 9 0 ～ 9 2 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 9 4）配列番号 3 0 7 によって記載される重鎖 F R 3 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 又は 9 0 ～ 9 2 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 9 5）配列番号 3 1 4 によって記載される重鎖 F R 3 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 又は 9 0 ～ 9 2 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 9 6）配列番号 3 1 5 によって記載される重鎖 F R 3 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 又は 9 0 ～ 9 2 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 9 7）配列番号 3 0 8 によって記載される重鎖 F R 4 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 又は 9 0 ～ 9 6 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 9 8）配列番号 3 0 9 によって記載される軽鎖 F R 1 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 又は 9 0 ～ 9 7 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 9 9）配列番号 3 1 0 によって記載される軽鎖 F R 2 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 又は 9 0 ～ 9 8 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 1 0 0）配列番号 3 1 1 によって記載される軽鎖 F R 3 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 又は 9 0 ～ 9 9 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 1 0 1）配列番号 3 1 2 によって記載される軽鎖 F R 4 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 又は 9 0 ～ 1 0 0 のうちのいずれか 1 つの抗体。（実施形態 1 0 2）配列番号 3 0 4 によって記載される H C F R 1、配列番号 3 0 5 によって記載される H C F R 2、配列番号 3 0 7 によって記載される H C F R 3、配列番号 3 0 8 によって記載される H C F R 4、配列番号 3 0 9 によって記載される L C F R 1、配列番号 3 1 0 によって記載される L C F R 2、配列番号 3 1 1 によって記載される L C F R 3、及び配列番号 3 1 2 によって記載される L C F R 4 を含む、実施形態 1 ～ 1 9 のうちのいずれか 1 つの抗体。

20

30

【0164】

可変領域の実施形態

（実施形態 1 0 3）配列番号 1 0 1 ～ 1 6 9 又は 4 2 0 ～ 4 2 7 のうちのいずれか 1 つと少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 2 0 1 ～ 2 2 0 又は 4 3 0 ～ 4 3 7 のうちのいずれか 1 つと少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は 1 0 0 % 同一の軽鎖可変領域と、を含む、実施形態 1 の抗体。（実施形態 1 0 4）配列番号 1 0 4 と少なくとも 9 6 % 同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号 2 0 1 と少なくとも 9 7 % 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、実施形態 1 0 3 の抗体。（実施形態 1 0 5）配列番号 1 0 4 と少なくとも 9 7 % 同一のアミノ酸配列を含む、実施形態 1 0 3 の抗体。（実施形態 1 0 6）配列番号 1 0 4 と少なくとも 9 8 % 同一のアミノ

40

50

酸配列を含む、実施形態 103 の抗体。(実施形態 107) 配列番号 104 と少なくとも 99% 同一のアミノ酸配列を含む、実施形態 103 の抗体。(実施形態 108) 配列番号 104 を含む、実施形態 103 の抗体。(実施形態 109) 配列番号 201 と少なくとも 98% 同一のアミノ酸配列を含む、実施形態 103 ~ 108 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 110) 配列番号 201 と少なくとも約 99% 同一のアミノ酸配列を含む、実施形態 109 の抗体。(実施形態 111) 配列番号 201 を含む、実施形態 109 の抗体。

【0165】

(実施形態 112) 配列番号 104 と少なくとも約 97% 同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号 201 と少なくとも約 97% 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、を含む、実施形態 103 の抗体。(実施形態 113) 重鎖可変ドメインが、配列番号 104 と少なくとも約 98% 同一のアミノ酸配列を含む、実施形態 112 の抗体。(実施形態 114) 重鎖可変ドメインが、配列番号 104 と少なくとも約 99% 同一のアミノ酸配列を含む、実施形態 112 の抗体。(実施形態 115) 重鎖可変ドメインが、配列番号 104 を含む、実施形態 112 の抗体。(実施形態 116) 軽鎖可変ドメインが、配列番号 201 と少なくとも約 98% 同一のアミノ酸配列を含む、実施形態 112 ~ 115 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 117) 軽鎖可変ドメインが、配列番号 201 と少なくとも約 99% 同一のアミノ酸配列を含む、実施形態 112 ~ 116 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 118) 軽鎖可変ドメインが、配列番号 201 を含む、実施形態 112 ~ 117 のうちのいずれか 1 つの抗体。

【0166】

Fc 領域の実施形態

(実施形態 119) 結晶性断片 (Fc) 領域を含む、実施形態 1 ~ 118 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 120) ヒト IgG1 と比較して低下した抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性 (ADCC) 機能、及び／又はヒト IgG1 と比較して低下した補体依存性細胞傷害性 (CDC) を含む、実施形態 119 の抗体。(実施形態 121) ヒト IgG1 が、配列番号 320 を含む、実施形態 120 の抗体。(実施形態 122) 低下した ADCC を含む Fc 領域の ADCC 機能が、ヒト IgG1 と比較して少なくとも約 50% 低下する、実施形態 120 又は実施形態 121 の抗体。(実施形態 123) 低下した ADCC を含む Fc 領域の CDC 機能が、ヒト IgG1 と比較して少なくとも約 50% 低下する、実施形態 120 ~ 122 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 124) Kabat ナンバリングによる (a) 297A、297Q、297G、若しくは 297D、(b) 279F、279K、若しくは 279L、(c) 228P、(d) 235A、235E、235G、235Q、235R、若しくは 235S、(e) 237A、237E、237K、237N、若しくは 237R、(f) 234A、234V、若しくは 234F、(g) 233P、(h) 328A、(i) 327Q 若しくは 327T、(j) 329A、329G、329Y、若しくは 329R (k) 331S、(l) 236F 若しくは 236R、(m) 238A、238E、238G、238H、238I、238V、238W、若しくは 238Y、(n) 248A、(o) 254D、254E、254G、254H、254I、254N、254P、254Q、254T、若しくは 254V、(p) 255N、(q) 256H、256K、256R、若しくは 256V、(r) 264S、(s) 265H、265K、265S、265Y、若しくは 265A、(t) 267G、267H、267I、若しくは 267K、(u) 268K、(v) 269N 若しくは 269Q、(w) 270A、270G、270M、若しくは 270N、(x) 271T、(y) 272N、(z) 292E、292F、292G、若しくは 292I、(aa) 293S、(bb) 301W、(cc) 304E、(dd) 311E、311G、若しくは 311S、(ee) 316F、(ff) 328V、(gg) 330R、(hh) 339E 若しくは 339L、(ii) 343I 若しくは 343V、(jj) 373A、373G、若しくは 373S、(kk) 376E、376W、若しくは 376Y、(ll) 380D、(mm) 382D 若しくは 382P、(nn) 385P、(oo) 424H、424M、若しくは 424V

、(pp) 434I、(qq) 438G、(rr) 439E、439H、若しくは439Q、(ss) 440A、440D、440E、440F、440M、440T、若しくは440V、(tt) E233P、(uu) L235E、(vv) L234A及びL235A、(ww) L234A、L235A、及びG237A、(xx) L234A、L235A、及びP329G、(yy) L234F、L235E、及びP331S、(zz) L234A、L235E、及びG237A、(aaa)、L234A、L235E、G237A、及びP331S (bbb) L234A、L235A、G237A、P238S、H268A、A330S、及びP331S (IgG1 σ)、(ccc) L234A、L235A、及びP329A、(ddd) G236R及びL328R、(eee) G237A、(fff) F241A、(ggg) V264A、(hhh) D265A、(iii) D265A及びN297A、(jjj) D265A及びN297G、(kkk) D270A、(lll) A330L、(mmm) P331A若しくはP331S、又は(nnn) (a) ~ (uu) の任意の組み合わせを含む、ヒトIgG1 Fc領域を含む、実施形態119~123のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態125) (i) ヒトIgG4 Fc領域又は(ii) Kabatナンバリングによる(a) S228P、(b) S228P及びL235E、若しくは(c) S228P、F234A、及びL235Aを含むヒトIgG4 Fc領域を含む、実施形態119~123のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態126) ヒトIgG2 Fc領域；IgG2-IgG4クロスサブクラスFc領域；IgG2-IgG3クロスサブクラスFc領域；H268Q、V309L、A330S、P331Sを含むIgG2 (IgG2m4)、又はV234A、G237A、P238S、H268A、V309L、A330S、P331Sを含むIgG2 (IgG2 σ)を含む、実施形態119~123のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。(実施形態127) Kabatナンバリングによる、329A、329G、329Y、331S、236F、236R、238A、238E、238G、238H、238I、238V、238W、238Y、248A、254D、254E、254G、254H、254I、254N、254P、254Q、254T、254V、264S、265H、265K、265S、265Y、265A、267G、267H、267I、267K、434I、438G、439E、439H、439Q、440A、440D、440E、440F、440M、440T、及び440Vを含む群から選択される1つ以上の置換を含むヒトIgG1を含む、実施形態119~123のうちのいずれか1つの抗体。(実施形態128) 配列番号320~362のうちのいずれか1つと少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%同一の配列を含む重鎖Fc領域を含む、実施形態119~123のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態129) 配列番号368~380のうちのいずれか1つと少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%同一の配列を含む重鎖Fc領域を含む、実施形態119~123のうちのいずれか1つの抗TL1A。(実施形態130) 配列番号381と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%同一の配列を含む定常領域を含む、実施形態119~123のうちのいずれか1つの抗TL1A。

【0167】

追加の抗体の特徴

(実施形態131) 配列番号319と少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%同一の配列を含む軽鎖定常領域を含む、実施形態1~130のうちのいずれか1つの抗TL1A抗体。

【0168】

(実施形態 132) サイズ排除クロマトグラフィーによって決定される、少なくとも約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は 99% の単量体画分を含む、実施形態 1~131 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 133)、サイズ排除クロマトグラフィーが、精製抗体をサイズ排除カラムに注射することを含み、抗体が、タンパク質 A によって精製される、実施形態 132 の抗体。

(実施形態 134)、抗体が、実施例 2 に記載されるように精製される、実施形態 132 又は 133 の抗体。(実施形態 135) 抗体が、実施例 2 に記載の条件下で発現される、実施形態 132~134 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 136) サイズ排除クロマトグラフィーカラムが、4.6 mm の内径を有する、実施形態 132~135 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 137) サイズ排除クロマトグラフィーカラムが、150 mm の長さを有する、実施形態 132~136 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 138) サイズ除外クロマトグラフィーカラムが、200 Å の孔径を有する、実施形態 132~137 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 139) サイズ排除クロマトグラフィーカラムが、1.7 マイクロメートルの粒径を有する、実施形態 132~138 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 140) サイズ排除クロマトグラフィーカラムが、A C Q U I T Y U P L C B E H 2 0 0 S E C カラムである、実施形態 132~139 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 141) 抗体又は抗原結合断片が、15 µL の総体積で注射される、実施形態 132~140 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 142) 抗体が、約 0.1 µg/µL~約 1.0 µg/µL の濃度で注射される、実施形態 132~141 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 143) サイズ排除クロマトグラフィーが、S h i m a d z u U P L C 機器で実施される、実施形態 132~142 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 144) サイズ排除クロマトグラフィーが、0.2 mL/分の流速で実施される、実施形態 132~143 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 145) サイズ排除クロマトグラフィーが、30°C のカラムオープン温度で実施される、実施形態 132~144 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 146) 単量体の割合が S h i m a d z u ソフトウェアを使用して計算される、実施形態 132~145 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 147) サイズ排除クロマトグラフィーが、実施例 2 に記載のように実施される、実施形態 132~146 のうちのいずれか 1 つの抗体。

【0169】

(実施形態 148) 抗 T L 1 A が、本明細書に開示される方法によって決定される、少なくとも約 2 µg/mL、約 2 µg/mL~約 60 µg/mL、約 5 µg/mL~約 60 µg/mL、約 10 µg/mL~約 60 µg/mL、少なくとも約 5 µg/mL、少なくとも約 10 µg/mL、少なくとも約 15 µg/mL、少なくとも約 20 µg/mL、約 2 µg/mL~約 50 µg/mL、約 2 µg/mL~約 40 µg/mL、約 2 µg/mL~約 30 µg/mL、約 2 µg/mL~約 20 µg/mL、約 5 µg/mL~約 50 µg/mL、約 5 µg/mL~約 40 µg/mL、約 5 µg/mL~約 30 µg/mL、約 10 µg/mL~約 50 µg/mL、約 10 µg/mL~約 40 µg/mL、又は約 10 µg/mL~約 30 µg/mL の濃度で発現される、実施形態 1~147 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 149) 発現レベルが、本明細書に開示される方法によって決定される、少なくとも約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、又は 30 µg/mL である、実施形態 1~147 のうちのいずれか 1 つの抗 T L 1 A 抗体。(実施形態 150) 抗体が、F r e e S t y l e 2 9 3 - F 細胞において発現される、実施形態 148 又は実施形態 149 の抗体。(実施形態 151) 抗体が、実施例 2 に記載のように発現される、実施形態 148~150 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 152) 抗体発現レベルが、酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A) を使用して定量される、実施形態 148~151 のうちのいずれか 1 つの抗体。(実施形態 153) E L I S A が、ヒト又はヒト化抗体に結合する捕捉抗体で基質の表面を

コーティングすることと、抗 T L 1 A 抗体を基質に適用することと、ヒト又はヒト化抗体に結合する第 2 の抗体を基質に適用することと、を含む、実施形態 1 5 2 の抗体。（実施形態 1 5 4）捕捉抗体が、抗 カッパ 抗体を含む、実施形態 1 5 3 の抗体。（実施形態 1 5 5）第 2 の抗体が、抗 F c 抗体を含む、実施形態 1 5 3 又は実施形態 1 5 4 の抗体。（実施形態 1 5 6）E L I S A が、実施例 2 に記載のように実施される、実施形態 1 5 2 ～ 1 5 5 のうちのいずれか 1 つの抗体。

【0170】

（実施形態 1 5 7）肺の疾患及び／又は状態の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、実施形態 1 ～ 1 5 6 のうちのいずれか 1 つの抗体又は抗原結合断片を対象に投与することを含む、方法。（実施形態 1 5 8）肺の疾患及び／又は状態が、特発性肺線維症、ウイルス誘導性肺線維症、喘息、若しくは C O P D、又はそれらの組み合わせを含む、実施形態 1 5 7 の方法。（実施形態 1 5 9）炎症及び／又は線維症の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、実施形態 1 ～ 1 5 6 のうちのいずれか 1 つの抗体又は抗原結合断片を対象に投与することを含む、方法。（実施形態 1 6 0）対象が、炎症性腸疾患を有する、実施形態 1 5 9 の方法。

10

【0171】

（実施形態 1 6 1）実施形態 1 ～ 1 5 6 のうちのいずれか 1 つの抗体をコードする、核酸。（実施形態 1 6 2）実施形態 1 6 1 の核酸を含む、ベクター。（実施形態 1 6 3）実施形態 1 6 1 の核酸を含む、細胞。（実施形態 1 6 4）実施形態 1 6 2 のベクターを含む、細胞。

20

【0172】

抗体特性

本明細書に記載の抗 T L 1 A 抗体は、ヒト T L 1 A の特定の領域又はエピトープに結合する。様々な実施形態では、本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体のヒト T L 1 A に対する結合アフィニティは、約 $1 E^{-7}$ 、 $1 E^{-8}$ 、 $1 E^{-9}$ 、又は $1 E^{-10}$ K d 未満である。一部の例では、結合アフィニティは、約 $1 E^{-9}$ ～ 約 $1 E^{-10}$ K d である。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体のマウス T L 1 A 及び／又はラット T L 1 A に対する結合アフィニティは、約 $1 E^{-7}$ 、 $1 E^{-8}$ 、 $1 E^{-9}$ 、 $1 E^{-10}$ 、又は $1 E^{-11}$ K d 未満である。結合アフィニティを決定する方法は、実施例 2 を含む本明細書に例示される。

30

【0173】

様々な実施形態では、本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体は、D R 3 及び T R 6 / D c R 3 などであるがこれらに限定されない、T L 1 A 受容体のアンタゴニストである。特定の実施形態では、抗体は、結合される T L 1 A 受容体の一つ以上の活性の少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 9 0 %、又は約 1 0 0 % を阻害する。ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、ヒト血液中のインターフェロンガンマ放出によって測定される T L 1 A 活性化を阻害する。特定の実施形態では、抗体は、約 1 ナノモル～約 3 0 ピコモルの I C ₅₀ で、ヒト血液中のインターフェロンガンマ放出を阻害する。特定の実施形態では、抗体は、約 5 0 0 ピコモル～約 3 0 ピコモルの I C ₅₀ で、ヒト血液中のインターフェロンガンマ放出を阻害する。特定の実施形態では、抗体は、約 2 0 0 ピコモル～約 3 0 ピコモルの I C ₅₀ で、ヒト血液中のインターフェロンガンマ放出を阻害する。特定の実施形態では、抗体は、約 2 0 0 ピコモル以下の I C ₅₀ で、ヒト血液中のインターフェロンガンマ放出を阻害する。特定の実施形態では、抗体は、約 1 0 0 ピコモル以下の I C ₅₀ で、ヒト血液中のインターフェロンガンマ放出を阻害する。

40

【0174】

様々な実施形態では、本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体は、実施例 2、又は本明細書の他の箇所に記載されるように、発現及び精製後、少なくとも約 8 0 % の単量体画分を含む。様々な実施形態では、本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体は、実施例 2、又は本明細書の他の箇所に記載されるように、発現及び精製後、少なくとも約 8 5 % の単量体画

50

分を含む。様々な実施形態では、本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体は、実施例 2、又は本明細書の他の箇所に記載されるように、発現及び精製後、少なくとも約 90% の単量体画分を含む。様々な実施形態では、本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体は、実施例 2、又は本明細書の他の箇所に記載されるように、発現及び精製後、少なくとも約 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の単量体画分を含む。

【0175】

様々な実施形態では、本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体は、本明細書に開示される方法によって決定される、少なくとも約 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ の発現を有する。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、本明細書に開示される方法によって決定される、少なくとも約 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $60 \mu\text{g}/\text{mL}$ の発現を有する。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、本明細書に開示される方法によって決定される、少なくとも約 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $60 \mu\text{g}/\text{mL}$ の発現を有する。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、本明細書に開示される方法によって決定される、少なくとも約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $60 \mu\text{g}/\text{mL}$ の発現を有する。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、本明細書に開示される方法によって決定される、少なくとも約 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ の発現を有する。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、本明細書に開示される方法によって決定される、少なくとも約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ で発現する。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、本明細書に開示される方法によって決定される、少なくとも約 $15 \mu\text{g}/\text{mL}$ の発現を有する。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、本明細書に開示される方法によって決定される、少なくとも約 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ の発現を有する。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、本明細書に開示される方法によって決定される、約 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ の発現、約 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、又は約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ で発現する。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、本明細書に開示される方法によって決定される、約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の発現を有する。本明細書に開示される方法は、実施例 2 に記載される方法を含む。

【0176】

様々な実施形態において、本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体は、ヒト化され、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のそれぞれのフレームワーク領域において、約 20% 未満の非ヒト配列を有する。例えば、ヒト化抗体は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の各々のフレームワーク領域中に、約 20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、又は 1% 未満の非ヒト配列を含む。別の例では、ヒト化抗体は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の各々のフレームワーク領域中に、約 15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、又は 1 個未満の非ヒト配列を含む。ヒト化重鎖可変ドメインは、約 10、9、8、7、6、5、4、3、2、又は 1 個未満の非ヒト変異を有する、又は非ヒト変異を有さない、IGHV1-46*02 フレームワークを含んでもよい。ヒト化軽鎖可変ドメインは、約 10、9、8、7、6、5、4、3、2、又は 1 個未満の非ヒト変異を有する、又は非ヒト変異を有さない、IGKV3-20 フレームワークを含んでもよい。

【0177】

エピトープ

様々な実施形態において、例えば本明細書に記載される抗 T L 1 A 抗体などの参照抗体と同じ T L 1 A タンパク質又はその一部の領域に結合する抗 T L 1 A 抗体が提供される。一部の実施形態では、参照抗体は、抗体 A、B、C、D、E、F、G、H、A2、B2、C2、D2、E2、F2、G2 若しくは H2、又はそれらの組み合わせを含む。一部の実

施形態では、本明細書において、配列番号 104 と少なくとも約 90 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % 同一の重鎖配列と、配列番号 201 と少なくとも約 90 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % 同一の配列を含む軽鎖と、を含む、参照抗体として、T L 1 A の同じ領域に特異的に結合する抗 T L 1 A 抗体が提供される。一部の実施形態では、本明細書において、配列番号 107 と少なくとも約 90 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % 同一の重鎖配列と、配列番号 201 と少なくとも約 90 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % 同一の配列を含む軽鎖と、を含む、参照抗体として、T L 1 A の同じ領域に特異的に結合する抗 T L 1 A 抗体が提供される。

10

【0178】

抗 T L 1 A 抗体（すなわち、被験抗体）が、本明細書に記載される抗体と同じ T L 1 A タンパク質又はその一部の領域に結合するかを決定するための非限定的な方法が提供される。例示的な実施形態は、競合アッセイを含む。例えば、方法は、被験抗体が、参照抗体と T L 1 A タンパク質又はその一部との間の結合と競合し得るかを決定すること、又は参照抗体が、被験抗体と T L 1 A タンパク質又はその一部との間の結合と競合し得るかを決定すること、を含む。例示的な方法は、表面プラズモン共鳴を使用して、抗 T L 1 A 抗体が、T L 1 A と別の抗 T L 1 A 抗体との間の結合と競合し得るかを評価することを含む。一部の例では、表面プラズモン共鳴は、競合アッセイで利用される。非限定的な方法を、実施例に記載する。

20

【0179】

特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体と、T L 1 A 結合に関して競合する抗体が本明細書に開示される。特定の実施形態では、本明細書において、別のエピトープに結合する抗体が開示され、当該別のエピトープは、本明細書に記載される抗体に結合される T L 1 A のエピトープと重複する。ある特定の実施形態では、本明細書において、T L 1 A の同じエピトープに結合し、1 つ以上のアミノ酸残基によって T L 1 A のエピトープと重複する抗体、又は配列番号 104 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 201 のアミノ酸を含む軽鎖可変領域と、を含む抗体又はその断片と T L 1 A のエピトープへの結合に対して競合する抗体が提供される。ある特定の実施形態では、本明細書において、T L 1 A の同じエピトープに結合し、1 つ以上のアミノ酸残基によって T L 1 A のエ

30

【0180】

4.3 アッセイ

哺乳動物細胞中で良好に発現し、T L 1 A 結合活性を保持しながら抗体の凝集傾向が最小化された抗体バリエーションを特定するための例示的なスクリーニングパラダイムは、5 工程のプロセスを含む。このスクリーニングは、実施例に詳述されるように実施された。簡潔に述べると、（1）バリエーションはクローニングされ、小規模（3 mL、6 ウェル培養プレート）トランスフェクションを使用して、293 細胞中でインタクトな Ig として一過性発現された、（2）抗体の発現レベルは、抗体定量 E L I S A を使用して、トランスフェクションから 96 ~ 120 時間後の培養上清中で評価された、（3）ヒト T L 1 A に対する上清抗体バリエーションの結合は、E L I S A によって評価された、（4）抗体は、プロテイン A を使用して一工程で精製された、及び（5）分析的 S E C により物質を分析して、単量体／凝集体の含有量を評価した。このアプローチにより、良好に発現し、T L 1 A への結合を保持し、高い単量体含有量を示したバリエーションの特定が可能となった。

40

【0181】

更に本明細書において、単量体画分の割合に基づき、抗体可溶度を分析する方法も提供される。例えば、実施例 2 に記載される。

【0182】

50

更に本明細書において、抗体発現を定量化するためのアッセイも提供される。例えば、実施例 2 に記載される。

【0183】

更に本明細書において、抗体の免疫原性を定量化するためのアッセイも提供される。

【0184】

本明細書に記載される抗体は、当分野で公知の任意の方法によって特異的結合について分析することができる。使用することができる免疫アッセイとしては限定されないが、例えば B I A c o r e 分析などの技術を使用した競合及び非競合アッセイシステム、F A C S 分析、免疫蛍光法、免疫細胞化学法、ウェスタンブロット、放射性免疫アッセイ、E L I S A、「サンドイッチ」免疫アッセイ、免疫沈降アッセイ、沈殿反応、ゲル拡散沈降素
10
反応、免疫拡散アッセイ、凝集アッセイ、補体結合アッセイ、免疫放射定量測定法、蛍光免疫アッセイ、及びプロテイン A 免疫アッセイが挙げられる。そのようなアッセイは、例えば、A u s u b e l e t a l . , e d s , 1 9 9 4 , C u r r e n t P r o t o c o l s i n M o l e c u l a r B i o l o g y , V o l . 1 , J o h n W i l e y & S o n s , I n c . , N e w Y o r k において提供される。

【0185】

4.4 抗体を生成する方法

様々な実施形態では、モノクローナル抗体は、例えばハイブリドーマ法などの当分野で公知の方法を使用して作製される。ハイブリドーマ法は、宿主動物を免疫化して、免疫抗原に特異的に結合する抗体のリンパ球産生を惹起させる方法である (K o h l e r a n d M i l s t e i n (1975) N a t u r e 256:495)。ハイブリドーマは、
20
選択された抗原に対して特異的に指向するモノクローナル抗体を産生する。モノクローナル抗体は、インビトロ又はインビボのいずれかで増殖されたとき、当分野で公知の技術によって、培養培地又は腹水から精製される。

【0186】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、組換え DNA 法を使用して作製される。モノクローナル抗体をコードするポリヌクレオチドは、成熟 B 細胞又はハイブリドーマ細胞から単離される。次いで、重鎖及び軽鎖をコードする単離されたポリヌクレオチドを、好適な発現ベクターにクローニングする。ベクターが宿主細胞 (例えば、E . c o l i 細胞、サル C O S 細胞、チャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞、又はミエローマ細胞
30
) にトランスフェクトされると、モノクローナル抗体が産生される。モノクローナル抗体をコードするポリヌクレオチドは、別の抗体を作製するための組換え DNA 法を使用し、多くの異なる方法で更に改変することができる。

【0187】

様々な実施形態では、キメラ抗体、マウスモノクローナル抗体に由来する可変領域及びヒト免疫グロブリン定常領域を有するものなど異なる部分が異なる動物種に由来する分子 (例えば、ヒト化抗体) が生成され得る。

【0188】

一部の実施形態では、抗 T L 1 A モノクローナル抗体は、ヒト化抗体であり、ヒト対象に投与されたときの抗原性及び H A M A (ヒト抗マウス抗体) 反応が低下する。ヒト化抗体は、当分野で公知の様々な技術を使用して作製することができる。例えば、抗体は、(1) 開始抗体軽及び重可変ドメインのヌクレオチド及び予測されるアミノ酸配列を決定すること、(2) ヒト化抗体を設計すること、例えば、どの抗体フレームワーク領域をヒト化プロセス中に使用するかを決定すること、(3) 実際のヒト化方法論／技術、並びに (4) ヒト化抗体のトランスフェクション及び発現によってヒト化される。様々な実施形態では、ヒトでの治療を目的として、ヒト化抗体を更に最適化して、潜在的な免疫原性を低下させながら、機能的活性を維持させることができる。

【0189】

ヒト化抗体は、トランスジェニックマウスで作製することもできる。トランスジェニックマウスは、ヒト免疫グロブリン座位を含有し、免疫化されたときに、内因性免疫グロブ
50

リンの産生が無く、ヒト抗体の全レパートリーを産生する能力がある。ヒト化抗体は、大型動物においてアフィニティ成熟されたヒト様ポリクローナル抗体を産生させることができる遺伝子工学的的方法によって取得されてもよい。

【0190】

完全なヒト化抗体は、まず、ヒト由来のフレームワーク配列に埋め込まれた非ヒト、例えば、げっ歯類由来のCDRを含有する可変領域アミノ酸配列を設計することによって作製され得る。非ヒトCDRは、所望の特異性を提供する。したがって、一部の例では、これらの残基は、本質的に変化しない再形成された可変領域の設計に含まれる。ゆえに一部の例では、改変は最小限に制限され、抗体の特異性及びアフィニティの変化について注意深く監視されるものとする。他方で、理論上のフレームワーク残基は、任意のヒト可変領域から誘導することができる。許容可能なアフィニティ、更には改善されたアフィニティを示す再形成抗体を作製することを目的として、再形成される可変領域の生成と、抗体アフィニティの保持に対して等しく好適なヒトフレームワーク領域が選択されるものとする。ヒトフレームワークは、生殖細胞系由来のものであり得るか、又は非生殖細胞系（例えば、変異又は熟成されたアフィニティ）配列に由来し得る。遺伝子工学的技術は、当分野で公知であり、例えば、限定されないが、ヒト抗体ライブラリのファージディスプレイ、トランスジェニックマウス、ヒト-ヒトハイブリドーマ、ハイブリッドハイブリドーマ、B細胞の不活化及びクローニング、単一細胞RT-PCR、又はHuRAb技術を使用して、ヒトフレームワーク及び非ヒトCDRを含有するハイブリッドDNA配列を有するヒト化抗体を作製し得る。

【0191】

特定の実施形態では、抗TL1A抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当分野で公知の様々な技術を使用して直接作製することができる。インビトロで免疫化された不活化ヒトBリンパ球、又は標的抗原を指向する抗体を産生する免疫化個体から単離された不活化ヒトBリンパ球を作製することができる。

【0192】

キメラ抗体、ヒト化及びヒト抗体は、組換え発現によって産生され得る。組換えポリヌクレオチド構築物は、典型的には抗体鎖のコード配列に作動可能に連結された発現制御配列を含み、自然界で関連付けられているプロモーター領域、又は異種プロモーター領域が含まれる。ある特定の実施形態では、特に抗体の結合アフィニティ又は他の生物学的特性を改善する場合、これらのヒト化抗体のアミノ酸配列バリエーションを生成することが望ましい場合がある。

【0193】

ある特定の実施形態では、抗体断片を使用して、炎症及び／又は線維症を治療及び／又は改善する。ある特定の実施形態では、抗体断片は、肺の疾患及び／又は状態を治療及び／又は改善するために使用される。抗体断片の作製のための様々な技術が公知である。一般的にこれらの断片は、インタクトな抗体のタンパク質分解性の消化によって誘導される（例えば、Morimoto et al., 1993, Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24: 107-117; Brennan et al., 1985, Science, 229: 81）。Fab、Fv、及びscFv抗体断片は全て、E. coli又は他の宿主細胞中で発現され、分泌されることができる。したがってこれらの断片の大量生産が可能である。抗体断片作製のための他の技術も、当業者には明白である。

【0194】

本開示に従い、TL1Aに特異的な一本鎖抗体の作製に技術を適合することができる。更に、TL1Aに対する望ましい特異性を有するモノクローナルFab断片、又はその誘導体、断片、アナログ若しくはホモログの迅速で効率的な特定を可能にする、Fab発現ライブラリの構築に、方法を適合することができる。抗体断片は、以下を含むがこれらに限定されない当分野の技術によって産生され得る：(a) 抗体分子のペプシン消化によって産生されるF(ab')₂断片、(b) F(ab')₂断片のジスルフィド架橋の還元

10

20

30

40

50

よって生成される F a b 断片、(c) パパイン及び還元剤を用いた抗体分子の処理によって生成される F a b 断片、及び (d) F v 断片。

【0195】

また本明細書において、抗体と T L 1 A の会合を提供する、任意の種類の可変領域を含む改変抗体も提供される。当業者であれば、改変抗体は、定常領域ドメインの一つ以上のうちの少なくとも一部が、欠失され、又は別手段により変えられ、例えば T L 1 A の低下などの望ましい生化学的特徴を提供する抗体（例えば、全長抗体又はその免疫反応性断片）を含み得ることを理解するであろう。特定の実施形態では、重鎖及び軽鎖の両方の可変領域が、一つ以上の C D R の少なくとも部分的な置換によって変えられ、また必要に応じて、部分的なフレームワーク領域の置換及び配列変化によって変えられる。一部の実施形態では、置換される C D R は、同じクラス、サブクラスの抗体、異なるクラスの抗体、例えば、異なる種からの抗体、及び／又はそれらの組み合わせから誘導されてもよい。一部の実施形態では、改変抗体の定常領域は、ヒト定常領域を含む。本開示と適合する定常領域に対する改変には、一つ以上のドメインにおける一つ以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換が含まれる。

10

【0196】

様々な実施形態では、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合断片の発現は、原核細胞又は真核細胞のいずれでも発生させることができる。適切な宿主としては、インビボ又は原位置 (in situ) での細菌宿主、又は酵母、昆虫、真菌、鳥類及び哺乳動物の細胞を含む真核細胞宿主、又は哺乳動物、昆虫、鳥類又は酵母を起源とする宿主細胞が挙げられる。哺乳動物の細胞又は組織は、ヒト、霊長類、ハムスター、ウサギ、げっ歯類、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマ、ヤギ、イヌ、又はネコ起源であってもよく、任意の他の哺乳動物細胞を使用してもよい。他の実施形態では、本明細書に記載される抗体又はその抗原断片は、宿主にトランスフェクトされてもよい。

20

【0197】

一部の実施形態では、発現ベクターは、本明細書に記載されるキメラ抗体、ヒト化抗体、又は複合ヒト抗体の作製を目的として、レシピエント細胞株にトランスフェクトされる。様々な実施形態では、抗体タンパク質産生用の宿主として哺乳動物細胞は有用であり得るが、限定されないが、例えば、V e r o 細胞 (A T C C C R L 8 1) 又は C H O - K 1 細胞 (A T C C C R L 6 1)、H e L a 細胞、及び L 細胞などの線維芽細胞期限の細胞が挙げられる。ポリペプチドを発現するために使用され得る例示的な真核細胞としては、C O S 7 細胞を含む C O S 細胞、2 9 3 - 6 E 細胞を含む 2 9 3 細胞、C H O - S 細胞及び D G 4 4 細胞を含む C H O 細胞、P E R . C 6 (商標) 細胞 (C r u c e l l)、並びに N S O 細胞が挙げられる。一部の実施形態では、重鎖及び／又は軽鎖に望ましい翻訳後改変を行う能力に基づき、特定の真核宿主細胞が選択される。

30

【0198】

インタクトな異種タンパク質を分泌することができる、多くの適切な宿主細胞株が当分野で開発されており、限定されないが、C H O 細胞株、様々な C O S 細胞株、H e L a 細胞、L 細胞、及び多発性骨髄腫細胞株が挙げられる。

【0199】

本明細書に記載されるキメラ抗体、ヒト化抗体、又は複合ヒト抗体の構築物、抗体又はその抗原結合断片を担持する発現ベクターは、細胞性宿主の種類に応じて、様々な適切な手段のいずれかによって、好適な宿主細胞へと導入されることができ、手段としては限定されないが、当業者に公知のように、形質転換、トランスフェクション、リポフェクション、コンジュゲーション、エレクトロポレーション、直接マイクロインジェクション、及びマイクロプロジェクトイル衝撃が挙げられる。これらの細胞に対する発現ベクターは、たとえば複製起源部位、プロモーター、エンハンサー、及び必要とされるプロセッシング情報部位、例えば、リボソーム結合部位、R N A スプライス部位、ポリアデニル化部位、及び転写ターミネーター配列などの発現制御配列を含み得る。

40

【0200】

50

様々な実施形態では、酵母は、本明細書に記載される抗体分子又はペプチドの産生用の宿主としても利用され得る。様々な他の実施形態では、細菌株は、本明細書に記載される抗体分子又はペプチドの産生用の宿主としても利用され得る。細菌株の例としては、*E. coli*、*Bacillus* 種、腸内細菌、及び様々な *Pseudomonas* 種が挙げられるが、これらに限定されない。

【0201】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合断片の一つ以上を、インビボで動物に導入してもよい。当該動物は、任意の適切な方法に従い、ポリペプチドをコードする核酸分子の一つ以上を用いて操作され（トランスジェニック）又はトランスフェクトされている。トランスジェニック動物の作製については、導入遺伝子を受精卵母細胞にマイクロ注入してもよく、又は胚性幹細胞のゲノムに組み込み、そのような細胞の核を除核卵母細胞に導入してもよい。発現されたら、HPLC精製、カラムクロマトグラフィー、ゲル電気泳動などをはじめとする当分野の標準的な方法に従い、抗体を精製してもよい（概略は、*Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, NY, 1982)* を参照のこと）。

【0202】

宿主で発現されたら、本開示の抗体全体、抗体断片（例えば、個々の軽鎖及び重鎖）、又は他の免疫グロブリン形態を、例えば免疫吸着法又は免疫アフィニティクロマトグラフィー、例えばHPLC（高速液体クロマトグラフィー）などのクロマトグラフィー法、硫酸アンモニウム沈殿、ゲル電気泳動、又はこれらの任意の組み合わせなどの公知の技術によって回収及び精製してもよい。概して、*Scopes, PROTEIN PURIF. (Springer-Verlag, NY, 1982)* を参照のこと。少なくとも約90%～95%の均一性の実質的に純粋な免疫グロブリンが有利であり、特に医薬用途については、98%～99%以上の均一性の免疫グロブリンが有利である。必要に応じて、部分的に又は均一に精製されると、次いで、ヒト化抗体又は複合ヒト抗体は、治療用に、又はアッセイ手段、免疫蛍光染色などの開発及び実施において使用され得る。概して、*Vols. I & II Immunol. Meth. (Lefkovits & Pernis, eds., Acad. Press, NY, 1979 and 1981)* を参照されたい。

【0203】

様々な実施形態が、本明細書に提供される抗TL1A抗体又は断片をコードする核酸を含む遺伝子構築物を提供する。抗体の遺伝子構築物は、発現カセットの形態であってもよく、発現カセットは、コードされた抗TL1A抗体又は断片の発現に適したものであり得る。遺伝子構築物は、ベクターに組み込まれて、又は組み込まれずに、宿主細胞に導入されてもよい。例えば、遺伝子構築物は、リポソーム又はウイルス粒子内に組み込まれることができる。あるいは精製された核酸分子を、当分野で公知の方法により、宿主細胞に直接挿入してもよい。遺伝子構築物は、トランスフェクション、感染、エレクトロポレーション、細胞融合、プロトプラスト融合、マイクロ注入、又は弾道衝撃によって、宿主対象の細胞に直接導入されてもよい。

【0204】

様々な実施形態が、本明細書に提供される抗体の遺伝子構築物を含む組換えベクターを提供する。組換えベクターは、プラスミド、コスミド、又はファージであってもよい。組換えベクターは、例えば遺伝子発現を開始するための適切なプロモーターなどの他の機能性要素を含んでもよい。

【0205】

様々な実施形態が、本明細書に記載される遺伝子構築物及び／又は組換えベクターを含む宿主細胞を提供する。

【0206】

組換えタンパク質を発現するために、様々な宿主系を採用することも有益である。好適な哺乳動物宿主細胞株の例としては、サル腎細胞のCOS-7株、及び例えば、L細胞株、C127細胞株、3T3細胞株、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株、He

10

20

30

40

50

L a細胞株及びB H K細胞株を含む、適切なベクターを発現することができる他の細胞株が挙げられる。哺乳動物発現ベクターは、例えば複製起源、発現される遺伝子に連結される適切なプロモーター及びエンハンサー、並びに他の5'又は3'隣接非転写配列、並びに5'又は3'非翻訳配列、例えば、必要なリボソーム結合部位、ポリアデニル化部位、スプライスドナー及びレシピエントの部位、並びに転写終結配列などの非転写要素を含んでもよい。

【0207】

形質転換された宿主によって産生されたタンパク質は、任意の適切な方法に従って精製することができる。そのような標準的な方法としては、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフィー、及びサイズカラムクロマトグラフィー）、遠心分離、溶解度差（*differential solubility*）、又はタンパク質精製用の任意の他の標準的な技術が挙げられる。ヘキサヒスチジン（配列番号391）、マルトース結合ドメイン、インフルエンザコート配列、及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼなどのアフィニティタグをタンパク質に結合させて、適切なアフィニティカラムを通過させることによって容易に精製することができる。単離されたタンパク質は、タンパク質分解、核磁気共鳴、及びX線結晶構造解析などの技術を使用して、物理的に特徴解析することができる。細菌培養物で産生された組換えタンパク質を単離してもよい。

10

【0208】

当業者であれば、核酸配列、ペプチド配列、ポリペプチド配列又はタンパク質配列に対する個々の置換、欠失又は付加は、コードされる配列中の一つのアミノ酸又は一部のアミノ酸を変化させるが、その変化は、化学的に類似したアミノ酸とのアミノ酸置換を生じさせるものであり、標的抗原に特異的に結合する能力が保持される場合、「保存的に改変されたバリエーション」とであると認識するであろう。そのような保存的に改変されたバリエーションは、本開示と一致する多型バリエーション、種間ホモログ及びアレルに追加されるものであり、それらは排除されない。

20

【0209】

所与のアミノ酸は、類似の物理化学的特徴を有する残基により置換されてもよく、例えば、一つの脂肪族残基を別の脂肪族残基に置換する（例えば、H e、V a l、L e u、又はA l aを互いに置換する）、又は一つの極性残基を別の極性残基に置換する（例えば、L y sとA r gの間、G l uとA s pの間、又はG l nとA s nの間）ことであってもよい。他のそのような保存的置換、例えば、類似した疎水性特性を有する領域全体の置換が知られている。保存的アミノ酸置換を含むポリペプチドを、本明細書に記載のアッセイのうちのいずれか1つにおいて試験して、所望の活性、例えば、天然ポリペプチド又は参照ポリペプチドの抗原結合活性及び特異性が保持されていることを確認し得る。

30

【0210】

特定の保存的置換としては、例えば、A l aをG l y又はS e rに置換、A r gをL y sに置換、A s nをG i n又はH i sに置換、A s pをG l uに置換、C y sをS e rに置換、G i nをA s nに置換、G l uをA s pに置換、G l yをA l a又はP r oに置換、H i sをA s n又はG i nに置換、l i eをL e u又はV a lに置換、L e uをl i e又はV a lに置換、L y sをA r g、G i n又はG l uに置換、M e tをL e u、T y r又はl i eに置換、P h eをM e t、L e u又はT y rに置換、S e rをT h rに置換、T h rをS e rに置換、T r pをT y rに置換、T y rをT r pに置換、及び／又はP h eをV a l、l i e又はL e uに置換する、などが挙げられる。

40

【0211】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体及び／又はその抗原結合断片は、本明細書に記載の配列のバリエーション、例えば、抗体ポリペプチドの保存的置換バリエーションであり得る。一部の実施形態では、バリエーションは、保存的改変されたバリエーションである。バリエーションとは、天然ポリペプチド又は参照ポリペプチドと実質的に相同であるが、一つ又は複数の欠失、挿入又は置換があるために、天然ポリペプチド又は参照ポリペプチドとは異なる

50

アミノ酸配列を有するポリペプチドを指す。バリエーションポリペプチドをコードするDNA配列は、天然DNA配列又は参照DNA配列と比較してヌクレオチドの一つ以上の付加、欠失、又は置換を含むが、例えば、関連標的ポリペプチドに対する抗原特異的結合活性などの活性を保持しているバリエーションタンパク質又はその断片をコードする配列を包含する。

【0212】

天然アミノ酸配列の改変は、当業者に公知の多数の技術のいずれかにより行うことができる。特定の座位で、又はオリゴヌクレオチド誘導性部位特異的変異誘導法により、変異を導入することができる。そのような改変を行うための技術は非常によく確立されており、例えば、Walder et al. (Gene 42: 133, 1986)、Baue
r et al. (Gene 37: 73, 1985)、Crail (BioTechniques, January 1985, 12-19)、Smith et al. (Genetic Engineering: Principles and Methods, Plenum Press, 1981) によって開示されるものが挙げられる。

10

【0213】

抗体のアミノ酸配列バリエーションをコードする核酸分子は、当分野で公知の様々な方法によって作製される。これらの方法としては限定されないが、オリゴヌクレオチド介在性（又は部位誘導性）変異誘導法、PCR変異誘導法、及び予め作製された抗体のバリエーション又は抗体の非バリエーション型のカセット変異誘導法による作製が挙げられる。本明細書に記載される抗体、部分、又はポリペプチドを少なくとも一つコードする核酸配列は、限定され
ないがライゲーション及び制限酵素消化のための平滑末端又は付着端を含む、従来の技術に従ってベクターDNAと再結合され得る。そのような操作のための技術は、例えば、Maniatis et al., Molecular Cloning, Lab. M
anual (Cold Spring Harbor Lab. Press, NY, 1982 and 1989) に開示されており、モノクローナル抗体分子又は抗原結合領域をコードする核酸配列を構築するために使用され得る。

20

【0214】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合断片をコードする核酸は、ベクターに含有される。本明細書に記載される態様の一部において、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合性断片の核酸配列、又はその任意のモジュールは、ベクターに動作可能に連結される。本明細書で使用される場合、「ベクター」という用語は、宿主細胞への送達用、又は異なる宿主細胞間での移送用に設計された核酸構築物を指す。本明細書で使用される場合、ベクターは、ウイルスであっても、又は非ウイルスであってもよい。「ベクター」という用語は、適切な制御要素と関連付けられたときに複製することができる任意の遺伝的要素、及び細胞に遺伝子配列を移送することができる任意の遺伝的要素を包含する。ベクターとしては限定されないが、クローニングベクター、発現ベクター、プラスミド、ファージ、トランスポゾン、コスミド、染色体、ウイルス、ビリオンなどが挙げられる。

30

【0215】

本明細書で使用される場合、「発現ベクター」という用語は、ベクター上の転写制御配列に連結された配列からのRNA又はポリペプチドの発現を誘導するベクターを指す。「発現」という用語は、RNA及びタンパク質の生成、並びに必要に応じてタンパク質の分泌に
関与する細胞プロセスを指し、該当する場合には例えば限定されないが、転写、転写物のプロセッシング、翻訳、並びにタンパク質のフォールディング、改変及びプロセッシングを含む。「発現産物」には、遺伝子から転写されたRNA、及び遺伝子から転写されたmRNAの翻訳によって取得されるポリペプチドが含まれる。「遺伝子」という用語は、適切な制御配列に動作可能に連結された時に、インビトロ又はインビボでRNAに転写される（DNA）である核酸配列を意味する。遺伝子は、コード領域の前後の領域、例えば、5'非翻訳（5'UTR）配列又は「リーダー」配列、及び3'UTR又は「トレーラー」配列、並びに個々のコードセグメント（エクソン）間の介在配列（イントロン）を含

40

50

んでも、含まなくてもよい。

【0216】

本明細書で使用される場合、「ウイルスベクター」という用語は、少なくとも一つのウイルス起源エレメントを含み、ウイルスベクター粒子にパッケージングされる能力を有する核酸ベクター構築物を指す。ウイルスベクターは、非必須ウイルス遺伝子の代わりに、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合部分をコードする核酸を含有することができる。ベクター及び／又は粒子は、インビトロ又はインビボのいずれかで、任意の核酸を細胞内に移送する目的で利用されてもよい。多数の形態のウイルスベクターが当分野で公知である。

【0217】

「組換えベクター」とは、ベクターが、異種核酸配列、又はインビボで発現することができる「導入遺伝子」を含むことを意味する。

【0218】

4.5 医薬組成物

一態様では、本明細書に提供される抗TL1A抗体は、炎症及び／又は線維症の治療などの治療方法を含むがこれに限定されない様々な用途に有用である医薬組成物に製剤化される。使用方法は、インビトロ、エクスピボ、又はインビボの方法であり得る。ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体で治療される疾患及び／又は状態は、肺の疾患及び／又は状態である。

【0219】

様々な実施形態では、医薬組成物は、任意の投与経路を介した送達用に製剤化される。「投与経路」には、静脈内、皮下、エアロゾル、経鼻、経口、経粘膜、経皮、及び非経口が含まれるが、これらに限定されない当分野で既知の任意の投与経路が含まれる。例示的な実施形態では、投与経路は、皮下である。

【0220】

医薬組成物は、任意の薬学的に許容可能な担体を含み得る。「薬学的に許容可能な担体」とは、対象の化合物を一つの組織、器官、又は身体部分から別の組織、器官、又は身体部分に運搬又は輸送することに関与する、薬学的に許容可能な物質、組成物、又はビヒクルを指す。例えば、担体は、液体若しくは固形の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、若しくは封入物質、又はそれらの組み合わせであってもよい。担体の各構成要素は、製剤の他の成分との適合していなければならないという点で、「薬学的に許容される」ものでなければならない。また、接触する可能性のある組織又は臓器との接触における使用にも好適である必要があり、これは、毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、又はその治療上の利益を過剰に上回る任意の他の合併症のリスクを伴わないことを意味する。

【0221】

様々な実施形態では、治療有効量の抗TL1A抗体とともに薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が提供される。「薬学的に許容可能な賦形剤」とは、一般的に安全で非毒性であり、そして価値がある、医薬組成物を調製するのに有用な賦形剤を意味し、獣医用途並びにヒトの医薬品用途に対して許容可能な賦形剤を含む。薬学的に許容可能であり、有効成分と適合性がある賦形剤と、本明細書に記載される治療方法での使用に適した量で、有効成分は賦形剤と混合されることができる。そのような賦形剤は、固体、液体、半固体であってもよく、又はエアロゾル組成物の場合には、気体であってもよい。好適な賦形剤は、異なる投与経路（例えば、皮下、静脈内、経口）について選択され得る。非限定的な例としては、例えば、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、水、生理食塩水、デキストロース、プロピレングリコール、グリセロール、エタノール、マンニトール、ポリソルベートなど、及びそれらの組み合わせが挙げられる。更に、必要に応じて、組成物は、有効成分の有効性を増強又は維持する、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤などの補助物質を含み得る。本明細書に記載される治療用組成物は、薬学的に許容可能な塩を含んでもよい。薬学的に

10

20

30

40

50

許容可能な塩としては、例えば、塩酸又はリン酸などの無機酸で形成される酸付加塩、例えば、酢酸、酒石酸又はマンデル酸などの有機酸で形成される酸付加塩、例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム又は水酸化鉄などの無機塩基から形成される塩、及び例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、２－エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどの有機塩基から形成される塩が挙げられる。液体組成物は、例えばグリセリン、綿実油などの植物油、及び水－油エマルジョンに加えて、及びそれらを除外して、液相を含有し得る。生理学的に忍容性のある担体は、当分野で公知である。特定の障害又は状態の治療において有効であろう使用される抗体の量は、障害又は状態の性質に依存し、標準的な臨床技術を用いて当業者によって決定され得る。

【０２２２】

10

非限定的な例示的な組成物

ある特定の実施形態では、本明細書において、静脈内投与のために製剤化された抗 T L 1 A 抗体を含む医薬組成物が提供される。

【０２２３】

ある特定の実施形態では、本明細書において、皮下投与のために製剤化された抗 T L 1 A 抗体を含む医薬組成物が提供される。

【０２２４】

ある特定の実施形態では、本明細書において、約 150 mg / mL、又はそれより多い濃度での抗 T L 1 A 抗体を含む医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、濃度は、最大約 300 mg / mL である。一部の実施形態では、濃度は、約 155、160、165、170、175、180、185、190、195、若しくは 200 mg / mL であるか、又はそれより多い。一部の実施形態では、濃度は、約 150 mg / mL ~ 約 300 mg / mL、約 150 mg / mL ~ 約 250 mg / mL、約 150 mg / mL ~ 約 225 mg / mL、約 150 mg / mL ~ 約 220 mg / mL、約 150 mg / mL ~ 約 210 mg / mL、約 150 mg / mL ~ 約 200 mg / mL、約 150 mg / mL ~ 約 190 mg / mL、約 150 mg / mL ~ 約 180 mg / mL、約 160 mg / mL ~ 約 300 mg / mL、約 160 mg / mL ~ 約 250 mg / mL、約 160 mg / mL ~ 約 225 mg / mL、約 160 mg / mL ~ 約 220 mg / mL、約 160 mg / mL ~ 約 210 mg / mL、約 160 mg / mL ~ 約 200 mg / mL、約 160 mg / mL ~ 約 190 mg / mL、約 160 mg / mL ~ 約 180 mg / mL、約 170 mg / mL ~ 約 300 mg / mL、約 170 mg / mL ~ 約 250 mg / mL、約 170 mg / mL ~ 約 225 mg / mL、約 170 mg / mL ~ 約 220 mg / mL、約 170 mg / mL ~ 約 210 mg / mL、約 170 mg / mL ~ 約 200 mg / mL、約 170 mg / mL ~ 約 190 mg / mL、又は約 170 mg / mL ~ 約 180 mg / mL である。一部の実施形態では、約 150 mg ~ 約 1,000 mg の抗 T L 1 A 抗体が、組成物中に存在する。例えば、約 150 mg ~ 約 2000 mg、約 150 mg ~ 約 1750 mg、約 150 mg ~ 約 1500 mg、約 150 mg ~ 約 1250 mg、約 150 mg ~ 約 1000 mg、約 150 mg ~ 約 750 mg、約 150 ~ 約 500 mg、約 150 ~ 約 300 mg、約 150 ~ 約 200 mg、又は約 150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225 mg、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、又は 2000 mg の抗 T L 1 A 抗体が、組成物中に存在し得る。更に、本明細書中提供される組成物の一部の実施形態では、組成物は、約 50 mg / mL 超の濃度で抗 T L 1 A 抗体を含む。一部の実施形態では、約 55 mg / mL 超、約 60 mg / mL 超、約 65 mg / mL 超、約 70 mg / mL 超、約 75 mg / mL 超、約 80 mg / mL 超、約 85 mg / mL 超、約 90 mg / mL 超、約 95 mg / mL 超、約 100 mg / mL 超、約 105 mg / mL 超、約 110 mg / mL 超、約 115 mg / mL 超、約 120 mg / mL 超、約 125

20

30

40

50

mg/mL超、約130mg/mL超、約135mg/mL超、約140mg/mL超、又は約145mg/mL超の濃度で抗TL1A抗体を含む組成物。一部の実施形態では、約55mg/mL、約60mg/mL、約65mg/mL、約70mg/mL、約75mg/mL、約80mg/mL、約85mg/mL、約90mg/mL、約95mg/mL、約100mg/mL、約105mg/mL、約110mg/mL、約115mg/mL、約120mg/mL、約125mg/mL、約130mg/mL、約135mg/mL、約140mg/mL、又は約145mg/mLの濃度で抗TL1A抗体を含む組成物。一部の実施形態では、約50mg/mL～約250mg/mL、約55mg/mL～約250mg/mL、約60mg/mL～約250mg/mL、約65mg/mL～約250mg/mL、約70mg/mL～約250mg/mL、約75mg/mL～約250mg/mL、約80mg/mL～約250mg/mL、約85mg/mL～約250mg/mL、約90mg/mL～約250mg/mL、約95mg/mL～約250mg/mL、約100mg/mL～約250mg/mL、約105mg/mL～約250mg/mL、約110mg/mL～約250mg/mL、約115mg/mL～約250mg/mL、約120mg/mL～約250mg/mL、約125mg/mL～約250mg/mL、約130mg/mL～約250mg/mL、約135mg/mL～約250mg/mL、約140mg/mL～約250mg/mL、約145mg/mL～約250mg/mL、約150mg/mL～約250mg/mL、約155mg/mL～約250mg/mL、約160mg/mL～約250mg/mL、約165mg/mL～約250mg/mL、約170mg/mL～約250mg/mL、約175mg/mL～約250mg/mL、約180mg/mL～約250mg/mL、約185mg/mL～約250mg/mL、約190mg/mL～約250mg/mL、約195mg/mL～約250mg/mL、約200mg/mL～約250mg/mL、約205mg/mL～約250mg/mL、約210mg/mL～約250mg/mL、約215mg/mL～約250mg/mL、約220mg/mL～約250mg/mL、約225mg/mL～約250mg/mL、約230mg/mL～約250mg/mL、約235mg/mL～約250mg/mL、約240mg/mL～約250mg/mL、約245mg/mL～約250mg/mL、約50mg/mL～約240mg/mL、約55mg/mL～約240mg/mL、約60mg/mL～約240mg/mL、約65mg/mL～約240mg/mL、約70mg/mL～約240mg/mL、約75mg/mL～約240mg/mL、約80mg/mL～約240mg/mL、約85mg/mL～約240mg/mL、約90mg/mL～約240mg/mL、約95mg/mL～約240mg/mL、約100mg/mL～約240mg/mL、約105mg/mL～約240mg/mL、約110mg/mL～約240mg/mL、約115mg/mL～約240mg/mL、約120mg/mL～約240mg/mL、約125mg/mL～約240mg/mL、約130mg/mL～約240mg/mL、約135mg/mL～約240mg/mL、約140mg/mL～約240mg/mL、約145mg/mL～約240mg/mL、約150mg/mL～約240mg/mL、約155mg/mL～約240mg/mL、約160mg/mL～約240mg/mL、約165mg/mL～約240mg/mL、約170mg/mL～約240mg/mL、約175mg/mL～約240mg/mL、約180mg/mL～約240mg/mL、約185mg/mL～約240mg/mL、約190mg/mL～約240mg/mL、約195mg/mL～約240mg/mL、約200mg/mL～約240mg/mL、約205mg/mL～約240mg/mL、約210mg/mL～約240mg/mL、約215mg/mL～約240mg/mL、約220mg/mL～約240mg/mL、約225mg/mL～約240mg/mL、約230mg/mL～約240mg/mL、約235mg/mL～約240mg/mL、約50mg/mL～約230mg/mL、約55mg/mL～約230mg/mL、約60mg/mL～約230mg/mL、約65mg/mL～約230mg/mL、約70mg/mL～約230mg/mL、約75mg/mL～約230mg/mL、約80mg/mL～約230mg/mL、約85mg/mL～約230mg/mL、約90mg/mL～約230mg/mL

10

20

30

40

50

50

50

50

5 mg/mL ~ 約 110 mg/mL、約 90 mg/mL ~ 約 110 mg/mL、約 95 mg/mL ~ 約 110 mg/mL、約 100 mg/mL ~ 約 110 mg/mL、又は約 105 mg/mL ~ 約 110 mg/mL の濃度で抗 TL1A 抗体を含む組成物。一部の実施形態では、約 50 mg/mL ~ 約 100 mg/mL、約 55 mg/mL ~ 約 100 mg/mL、約 60 mg/mL ~ 約 100 mg/mL、約 65 mg/mL ~ 約 100 mg/mL、約 70 mg/mL ~ 約 100 mg/mL、約 75 mg/mL ~ 約 100 mg/mL、約 80 mg/mL ~ 約 100 mg/mL、約 85 mg/mL ~ 約 100 mg/mL、約 90 mg/mL ~ 約 100 mg/mL、約 95 mg/mL ~ 約 100 mg/mL、約 100 mg/mL ~ 約 100 mg/mL、又は約 105 mg/mL ~ 約 100 mg/mL の濃度で抗 TL1A 抗体を含む組成物。一部の実施形態では、約 50 mg/mL ~ 約 90 mg/mL、約 55 mg/mL ~ 約 90 mg/mL、約 60 mg/mL ~ 約 90 mg/mL、約 65 mg/mL ~ 約 90 mg/mL、約 70 mg/mL ~ 約 90 mg/mL、約 75 mg/mL ~ 約 90 mg/mL、約 80 mg/mL ~ 約 90 mg/mL、又は約 85 mg/mL ~ 約 90 mg/mL の濃度で抗 TL1A 抗体を含む組成物。一部の実施形態では、約 50 mg/mL ~ 約 80 mg/mL、約 55 mg/mL ~ 約 80 mg/mL、約 60 mg/mL ~ 約 80 mg/mL、約 65 mg/mL ~ 約 80 mg/mL、約 70 mg/mL ~ 約 80 mg/mL、又は約 75 mg/mL ~ 約 80 mg/mL の濃度で抗 TL1A 抗体を含む組成物。一部の実施形態では、約 50 mg/mL ~ 約 70 mg/mL、約 55 mg/mL ~ 約 70 mg/mL、約 60 mg/mL ~ 約 70 mg/mL、又は約 65 mg/mL ~ 約 70 mg/mL の濃度で抗 TL1A 抗体を含む組成物。一部の実施形態では、約 50 mg/mL ~ 約 55 mg/mL、約 50 mg/mL ~ 約 60 mg/mL、又は約 55 mg/mL ~ 約 60 mg/mL の濃度で抗 TL1A 抗体を含む組成物。本明細書に提供される組成物は、約 20 センチポアズ (cP) 又はそれ未満の粘度を有し得る。組成物は、約 15 センチポアズ (cP) 又はそれ未満の粘度を有し得る。組成物は、約 10 センチポアズ (cP)

10

20

30

40

50

又はそれ未満の粘度を有し得る。例えば、組成物は、約 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、若しくは 2 cP、又はそれ未満の粘度を有する。組成物は、少なくとも約 1、2、又は 3 cP の粘度を有し得る。更なる例示的な粘度は、約 1 cP ~ 約 2 cP、約 1 cP ~ 約 3 cP、約 1 cP ~ 約 4 cP、約 1 cP ~ 約 5 cP、約 1 cP ~ 約 6 cP、約 1 cP ~ 約 7 cP、約 1 cP ~ 約 8 cP、約 1 cP ~ 約 9 cP、約 1 cP ~ 約 10 cP、約 1 cP ~ 約 11 cP、約 1 cP ~ 約 12 cP、約 1 cP ~ 約 13 cP、約 1 cP ~ 約 14 cP、約 1 cP ~ 約 15 cP、約 1 cP ~ 約 16 cP、約 1 cP ~ 約 17 cP、約 1 cP ~ 約 18 cP、約 1 cP ~ 約 19 cP、約 1 cP ~ 約 20 cP、約 2 cP ~ 約 5 cP、約 2 cP ~ 約 6 cP、約 2 cP ~ 約 7 cP、約 2 cP ~ 約 8 cP、約 2 cP ~ 約 9 cP、約 2 cP ~ 約 10 cP、約 2 cP ~ 約 11 cP、約 2 cP ~ 約 12 cP、約 2 cP ~ 約 13 cP、約 2 cP ~ 約 14 cP、約 2 cP ~ 約 15 cP、約 2 cP ~ 約 16 cP、約 2 cP ~ 約 17 cP、約 2 cP ~ 約 18 cP、約 2 cP ~ 約 19 cP、約 2 cP ~ 約 20 cP、約 3 cP ~ 約 5 cP、約 3 cP ~ 約 6 cP、約 3 cP ~ 約 7 cP、約 3 cP ~ 約 8 cP、約 3 cP ~ 約 9 cP、約 3 cP ~ 約 10 cP、約 3 cP ~ 約 11 cP、約 3 cP ~ 約 12 cP、約 3 cP ~ 約 13 cP、約 3 cP ~ 約 14 cP、約 3 cP ~ 約 15 cP、約 3 cP ~ 約 16 cP、約 3 cP ~ 約 17 cP、約 3 cP ~ 約 18 cP、約 3 cP ~ 約 19 cP、約 3 cP ~ 約 20 cP、約 4 cP ~ 約 5 cP、約 4 cP ~ 約 6 cP、約 4 cP ~ 約 7 cP、約 4 cP ~ 約 8 cP、約 4 cP ~ 約 9 cP、又は約 4 cP ~ 約 10 cP、約 4 cP ~ 約 11 cP、約 4 cP ~ 約 12 cP、約 4 cP ~ 約 13 cP、約 4 cP ~ 約 14 cP、約 4 cP ~ 約 15 cP、約 4 cP ~ 約 16 cP、約 4 cP ~ 約 17 cP、約 4 cP ~ 約 18 cP、約 4 cP ~ 約 19 cP、約 4 cP ~ 約 20 cP、約 5 cP ~ 約 10 cP、約 5 cP ~ 約 11 cP、約 5 cP ~ 約 12 cP、約 5 cP ~ 約 13 cP、約 5 cP ~ 約 14 cP、約 5 cP ~ 約 15 cP、約 5 cP ~ 約 16 cP、約 5 cP ~ 約 17 cP、約 5 cP ~ 約 18 cP、約 5 cP ~ 約 19 cP、約 5 cP ~ 約 20 cP、約 6 cP ~ 約 10 cP、約 6 cP ~ 約 11 cP、約 6 cP ~ 約 12

c P、約 6 c P～約 13 c P、約 6 c P～約 14 c P、約 6 c P～約 15 c P、約 6 c P～約 16 c P、約 6 c P～約 17 c P、約 6 c P～約 18 c P、約 6 c P～約 19 c P、約 6 c P～約 20 c P、約 7 c P～約 10 c P、約 7 c P～約 11 c P、約 7 c P～約 12 c P、約 7 c P～約 13 c P、約 7 c P～約 14 c P、約 7 c P～約 15 c P、約 7 c P～約 16 c P、約 7 c P～約 17 c P、約 7 c P～約 18 c P、約 7 c P～約 19 c P、約 7 c P～約 20 c P、約 8 c P～約 10 c P、約 8 c P～約 11 c P、約 8 c P～約 12 c P、約 8 c P～約 13 c P、約 8 c P～約 14 c P、約 8 c P～約 15 c P、約 8 c P～約 16 c P、約 8 c P～約 17 c P、約 8 c P～約 18 c P、約 8 c P～約 19 c P、又は約 8 c P～約 20 c P が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書で使用されるセンチポアズは、ミリパスカル秒 (mPa・s) である。

10

【0225】

ある特定の実施形態では、本明細書において、約 2.5 mL 以下の総体積を有する治療有効用量の抗 T L 1 A 抗体を含む医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、医薬組成物は、約 2 mL 以下の総体積を有する治療有効用量の抗 T L 1 A 抗体を含む。総体積は、約 9.0、8.9、8.8、8.7、8.6、8.5、8.4、8.3、8.2、8.1、8.0、7.9、7.8、7.7、7.6、7.5、7.4、7.3、7.2、7.1、7.0、6.9、6.8、6.7、6.6、6.5、6.4、6.3、6.2、6.1、6.0、5.9、5.8、5.7、5.6、5.5、5.4、5.3、5.2、5.1、5.0、4.9、4.8、4.7、4.6、4.5、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、又は 0.8 mL 以下であり得る。総体積は、少なくとも約 0.5 mL であり得る。総体積は、約 0.5 mL～約 3 mL、約 0.5 mL～約 2.9 mL、約 0.5 mL～約 2.8 mL、約 0.5 mL～約 2.7 mL、約 0.5 mL～約 2.6 mL、約 0.5 mL～約 2.5 mL、約 0.5 mL～約 2.4 mL、約 0.5 mL～約 2.3 mL、約 0.5 mL～約 2.2 mL、約 0.5 mL～約 2.1 mL、約 0.5 mL～約 2.0 mL、約 0.5 mL～約 1.9 mL、約 0.5 mL～約 1.8 mL、約 0.5 mL～約 1.7 mL、約 0.5 mL～約 1.6 mL、約 0.5 mL～約 1.5 mL、約 0.5 mL～約 1.4 mL、約 0.5 mL～約 1.3 mL、約 0.5 mL～約 1.2 mL、約 0.5 mL～約 1.1 mL、約 0.5 mL～約 1.0 mL、約 0.5 mL～約 0.9 mL、約 0.5 mL～約 0.8 mL、約 0.6 mL～約 3 mL、約 0.6 mL～約 2.9 mL、約 0.6 mL～約 2.8 mL、約 0.6 mL～約 2.7 mL、約 0.6 mL～約 2.6 mL、約 0.6 mL～約 2.5 mL、約 0.6 mL～約 2.4 mL、約 0.6 mL～約 2.3 mL、約 0.6 mL～約 2.2 mL、約 0.6 mL～約 2.1 mL、約 0.6 mL～約 2.0 mL、約 0.6 mL～約 1.9 mL、約 0.6 mL～約 1.8 mL、約 0.6 mL～約 1.7 mL、約 0.6 mL～約 1.6 mL、約 0.6 mL～約 1.5 mL、約 0.6 mL～約 1.4 mL、約 0.6 mL～約 1.3 mL、約 0.6 mL～約 1.2 mL、約 0.6 mL～約 1.1 mL、約 0.6 mL～約 1.0 mL、約 0.6 mL～約 0.9 mL、約 0.6 mL～約 0.8 mL、約 0.7 mL～約 3 mL、約 0.7 mL～約 2.9 mL、約 0.7 mL～約 2.8 mL、約 0.7 mL～約 2.7 mL、約 0.7 mL～約 2.6 mL、約 0.7 mL～約 2.5 mL、約 0.7 mL～約 2.4 mL、約 0.7 mL～約 2.3 mL、約 0.7 mL～約 2.2 mL、約 0.7 mL～約 2.1 mL、約 0.7 mL～約 2.0 mL、約 0.7 mL～約 1.9 mL、約 0.7 mL～約 1.8 mL、約 0.7 mL～約 1.7 mL、約 0.7 mL～約 1.6 mL、約 0.7 mL～約 1.5 mL、約 0.7 mL～約 1.4 mL、約 0.7 mL～約 1.3 mL、約 0.7 mL～約 1.2 mL、約 0.7 mL～約 1.1 mL、約 0.7 mL～約 1.0 mL、約 0.7 mL～約 0.9 mL、約 0.7 mL～約 0.8 mL、約 3 mL～約 10 mL、約 3 mL～約 9.5 mL、約 3 mL～約 9.0 mL、約 3 mL～約 8.5 mL、約 3 mL～約 8.0 mL、約 3 mL～約 7.5 mL、約 3 mL～約 7.0 mL、約 3 mL～約 6.5 mL、約 3 mL～約 6 mL、約 3 mL～約

20

30

40

50

5. 5 mL、約 3 mL～約 5. 0 mL、約 3 mL～約 4. 5 mL、約 3 mL～約 4 mL、約 3 mL～約 3. 5 mL、約 3. 5 mL～約 10 mL、約 3. 5 mL～約 9. 5 mL、約 3. 5 mL～約 9. 0 mL、約 3. 5 mL～約 8. 5 mL、約 3. 5 mL～約 8. 0 mL、約 3. 5 mL～約 7. 5 mL、約 3. 5 mL～約 7. 0 mL、約 3. 5 mL～約 6. 5 mL、約 3. 5 mL～約 6 mL、約 3. 5 mL～約 5. 5 mL、約 3. 5 mL～約 5. 0 mL、約 3. 5 mL～約 4. 5 mL、約 3. 5 mL～約 4 mL、約 4. 0 mL～約 10 mL、約 4. 0 mL～約 9. 5 mL、約 4. 0 mL～約 9. 0 mL、約 4. 0 mL～約 8. 5 mL、約 4. 0 mL～約 8. 0 mL、約 4. 0 mL～約 7. 5 mL、約 4. 0 mL～約 7. 0 mL、約 4. 0 mL～約 6. 5 mL、約 4. 0 mL～約 6 mL、約 4. 0 mL～約 5. 5 mL、約 4. 0 mL～約 5. 0 mL、約 4. 0 mL～約 4. 5 mL、約 4. 5 mL～約 10 mL、約 4. 5 mL～約 9. 5 mL、約 4. 5 mL～約 9. 0 mL、約 4. 5 mL～約 8. 5 mL、約 4. 5 mL～約 8. 0 mL、約 4. 5 mL～約 7. 5 mL、約 4. 5 mL～約 7. 0 mL、約 4. 5 mL～約 6. 5 mL、約 4. 5 mL～約 6 mL、約 4. 5 mL～約 5. 5 mL、約 4. 5 mL～約 5. 0 mL、約 5 mL～約 10 mL、約 5 mL～約 9. 5 mL、約 5 mL～約 9. 0 mL、約 5 mL～約 8. 5 mL、約 5 mL～約 8. 0 mL、約 5 mL～約 7. 5 mL、約 5 mL～約 7. 0 mL、約 5 mL～約 6. 5 mL、約 5 mL～約 6 mL、約 5 mL～約 5. 5 mL、約 5. 5 mL～約 10 mL、約 5. 5 mL～約 9. 5 mL、約 5. 5 mL～約 9. 0 mL、約 5. 5 mL～約 8. 5 mL、約 5. 5 mL～約 8. 0 mL、約 5. 5 mL～約 7. 5 mL、約 5. 5 mL～約 7. 0 mL、約 5. 5 mL～約 6. 5 mL、約 5. 5 mL～約 6 mL、約 6. 0 mL～約 10 mL、約 6. 0 mL～約 9. 5 mL、約 6. 0 mL～約 9. 0 mL、約 6. 0 mL～約 8. 5 mL、約 6. 0 mL～約 8. 0 mL、約 6. 0 mL～約 7. 5 mL、約 6. 0 mL～約 7. 0 mL、約 6. 0 mL～約 6. 5 mL、約 6. 5 mL～約 10 mL、約 6. 5 mL～約 9. 5 mL、約 6. 5 mL～約 9. 0 mL、約 6. 5 mL～約 8. 5 mL、約 6. 5 mL～約 8. 0 mL、約 6. 5 mL～約 7. 5 mL、約 6. 5 mL～約 7. 0 mL、約 7. 0 mL～約 10 mL、約 7. 0 mL～約 9. 5 mL、約 7. 0 mL～約 9. 0 mL、約 7. 0 mL～約 8. 5 mL、約 7. 0 mL～約 8. 0 mL、約 7. 0 mL～約 7. 5 mL、約 7. 5 mL～約 10 mL、約 7. 5 mL～約 9. 5 mL、約 7. 5 mL～約 9. 0 mL、約 7. 5 mL～約 8. 5 mL、約 7. 5 mL～約 8. 0 mL、約 8. 0 mL～約 10 mL、約 8. 0 mL～約 9. 5 mL、約 8. 0 mL～約 9. 0 mL、約 8. 0 mL～約 8. 5 mL、約 8. 5 mL～約 10 mL、約 8. 5 mL～約 9. 5 mL、約 8. 5 mL～約 9. 0 mL、約 9 mL～約 10 mL、約 9 mL～約 9. 5 mL、又は約 9. 5 mL～約 10 mL であり得る。組成物は、約 10 センチポアズ (cP) 又はそれ未満の粘度を有し得る。例えば、組成物は、約 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、若しくは 2 cP、又はそれ未満の粘度を有する。組成物は、少なくとも約 1、2、又は 3 cP の粘度を有し得る。更なる例示的な粘度としては、約 1 cP～約 2 cP、約 1 cP～約 3 cP、約 1 cP～約 4 cP、約 1 cP～約 5 cP、約 1 cP～約 6 cP、約 1 cP～約 7 cP、約 1 cP～約 8 cP、約 1 cP～約 9 cP、約 1 cP～約 10 cP、約 2 cP～約 5 cP、約 2 cP～約 6 cP、約 2 cP～約 7 cP、約 2 cP～約 8 cP、約 2 cP～約 9 cP、約 2 cP～約 10 cP、約 3 cP～約 5 cP、約 3 cP～約 6 cP、約 3 cP～約 7 cP、約 3 cP～約 8 cP、約 3 cP～約 9 cP、約 3 cP～約 10 cP、約 4 cP～約 5 cP、約 4 cP～約 6 cP、約 4 cP～約 7 cP、約 4 cP～約 8 cP、約 4 cP～約 9 cP、又は約 4 cP～約 10 cP が挙げられる。一部の実施形態では、治療有効用量は、少なくとも約 150 mg の抗 T L 1 A 抗体である。一部の例では、治療有効用量は、約又は少なくとも約 150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600

10

20

30

40

50

、1700、1800、1900、又は2000mgの抗TL1Aである。一部の例では、治療有効用量は、約150mg～約2000mg、約150mg～約1750mg、約150mg～約1500mg、約150mg～約1250mg、約150mg～約1000mg、約150mg～約750mg、約150mg～約500mg、約150mg～約450mg、約150mg～約400mg、約150mg～約350mg、約150mg～約300mg、約150mg～約250mg、又は約150mg～約200mgの抗TL1Aである。一部の実施形態では、医薬組成物は、約50mg/mL～約250mg/mL、約55mg/mL～約250mg/mL、約60mg/mL～約250mg/mL、約65mg/mL～約250mg/mL、約70mg/mL～約250mg/mL、約75mg/mL～約250mg/mL、約80mg/mL～約250mg/mL、約85mg/mL～約250mg/mL、約90mg/mL～約250mg/mL、約95mg/mL～約250mg/mL、約100mg/mL～約250mg/mL、約105mg/mL～約250mg/mL、約110mg/mL～約250mg/mL、約115mg/mL～約250mg/mL、約120mg/mL～約250mg/mL、約125mg/mL～約250mg/mL、約130mg/mL～約250mg/mL、約135mg/mL～約250mg/mL、約140mg/mL～約250mg/mL、約145mg/mL～約250mg/mL、約150mg/mL～約250mg/mL、約155mg/mL～約250mg/mL、約160mg/mL～約250mg/mL、約165mg/mL～約250mg/mL、約170mg/mL～約250mg/mL、約175mg/mL～約250mg/mL、約180mg/mL～約250mg/mL、約185mg/mL～約250mg/mL、約190mg/mL～約250mg/mL、約195mg/mL～約250mg/mL、約200mg/mL～約250mg/mL、約205mg/mL～約250mg/mL、約210mg/mL～約250mg/mL、約215mg/mL～約250mg/mL、約220mg/mL～約250mg/mL、約225mg/mL～約250mg/mL、約230mg/mL～約250mg/mL、約235mg/mL～約250mg/mL、約240mg/mL～約250mg/mL、約245mg/mL～約250mg/mL、約50mg/mL～約240mg/mL、約55mg/mL～約240mg/mL、約60mg/mL～約240mg/mL、約65mg/mL～約240mg/mL、約70mg/mL～約240mg/mL、約75mg/mL～約240mg/mL、約80mg/mL～約240mg/mL、約85mg/mL～約240mg/mL、約90mg/mL～約240mg/mL、約95mg/mL～約240mg/mL、約100mg/mL～約240mg/mL、約105mg/mL～約240mg/mL、約110mg/mL～約240mg/mL、約115mg/mL～約240mg/mL、約120mg/mL～約240mg/mL、約125mg/mL～約240mg/mL、約130mg/mL～約240mg/mL、約135mg/mL～約240mg/mL、約140mg/mL～約240mg/mL、約145mg/mL～約240mg/mL、約150mg/mL～約240mg/mL、約155mg/mL～約240mg/mL、約160mg/mL～約240mg/mL、約165mg/mL～約240mg/mL、約170mg/mL～約240mg/mL、約175mg/mL～約240mg/mL、
mL、約180mg/mL～約240mg/mL、約185mg/mL～約240mg/mL、約190mg/mL～約240mg/mL、約195mg/mL～約240mg/mL、約200mg/mL～約240mg/mL、約205mg/mL～約240mg/mL、約210mg/mL～約240mg/mL、約215mg/mL～約240mg/mL、約220mg/mL～約240mg/mL、約225mg/mL～約240mg/mL、約230mg/mL～約240mg/mL、約235mg/mL～約240mg/mL、約50mg/mL～約230mg/mL、約55mg/mL～約230mg/mL、約60mg/mL～約230mg/mL、約65mg/mL～約230mg/mL、約70mg/mL～約230mg/mL、約75mg/mL～約230mg/mL、約80mg/mL～約230mg/mL、約85mg/mL～約230mg/mL、約90mg

10

20

30

40

50

50

50

～約160mg/mL、約60mg/mL～約160mg/mL、約65mg/mL～約160mg/mL、約70mg/mL～約160mg/mL、約75mg/mL～約160mg/mL、約80mg/mL～約160mg/mL、約85mg/mL～約160mg/mL、約90mg/mL～約160mg/mL、約95mg/mL～約160mg/mL、約100mg/mL～約160mg/mL、約105mg/mL～約160mg/mL、約110mg/mL～約160mg/mL、約115mg/mL～約160mg/mL、約120mg/mL～約160mg/mL、約125mg/mL～約160mg/mL、約130mg/mL～約160mg/mL、約135mg/mL～約160mg/mL、約140mg/mL～約160mg/mL、約145mg/mL～約160mg/mL、約150mg/mL～約160mg/mL、約155mg/mL～約160mg/mL、約50mg/mL～約150mg/mL、約55mg/mL～約150mg/mL、約60mg/mL～約150mg/mL、約65mg/mL～約150mg/mL、約70mg/mL～約150mg/mL、約75mg/mL～約150mg/mL、約80mg/mL～約150mg/mL、約85mg/mL～約150mg/mL、約90mg/mL～約150mg/mL、約95mg/mL～約150mg/mL、約100mg/mL～約150mg/mL、約105mg/mL～約150mg/mL、約110mg/mL～約150mg/mL、約115mg/mL～約150mg/mL、約120mg/mL～約150mg/mL、約125mg/mL～約150mg/mL、約130mg/mL

10

L～約150mg/mL、約135mg/mL～約150mg/mL、約140mg/mL～約150mg/mL、約145mg/mL～約150mg/mL、約50mg/mL～約140mg/mL、約55mg/mL～約140mg/mL、約60mg/mL～約140mg/mL、約65mg/mL～約140mg/mL、約70mg/mL～約140mg/mL、約75mg/mL～約140mg/mL、約80mg/mL～約140mg/mL、約85mg/mL～約140mg/mL、約90mg/mL～約140mg/mL、約95mg/mL～約140mg/mL、約100mg/mL～約140mg/mL、約105mg/mL～約140mg/mL、約110mg/mL～約140mg/mL、約115mg/mL～約140mg/mL、約120mg/mL～約140mg/mL、約125mg/mL～約140mg/mL、約130mg/mL～約140mg/mL、約135mg/mL～約140mg/mL、約50mg/mL～約130mg/mL、約55mg/mL～約130mg/mL、約60mg/mL～約130mg/mL、約65mg/mL～約130mg/mL、約70mg/mL～約130mg/mL、約75mg/mL～約130mg/mL、約80mg/mL～約130mg/mL、約85mg/mL～約130mg/mL、約90mg/mL～約130mg/mL、約95mg/mL～約130mg/mL、約100mg/mL～約130mg/mL、約105mg/mL～約130mg/mL、約110mg/mL～約130mg/mL、約115mg/mL～約130mg/mL、又は約125mg/mL～約130mg/mL、約50mg/mL～約120mg/mL、約55mg/mL～約120mg/mL、約60mg/mL～約120mg/mL、約65mg/mL～約120mg/mL、約70mg/mL～約120mg/mL、約75mg/mL～約120mg/mL、約80mg/mL～約120mg/mL、約85mg/mL～約120mg/mL、約90mg/mL～約120mg/mL、約95mg/mL～約120mg/mL、約100mg/mL～約120mg/mL、約105mg/mL～約120mg/mL、約110mg/mL～約120mg/mL、約115mg/mL～約120mg/mL、約50mg/mL～約110mg/mL、約55mg/mL～約110mg/mL、約60mg/mL～約110mg/mL、約65mg/mL～約110mg/mL、約70mg/mL～約110mg/mL、約75mg/mL～約110mg/mL、約80mg/mL～約110mg/mL、約85mg/mL～約110mg/mL、約90mg/mL～約110mg/mL、約95mg/mL～約110mg/mL、約100mg/mL～約110mg/mL、約105mg/mL～約110mg/mL、約50mg/mL

20

30

40

50

mL～約100mg/mL、約55mg/mL～約100mg/mL、約60mg/mL～約100mg/mL、約65mg/mL～約100mg/mL、約70mg/mL～約100mg/mL、約75mg/mL～約100mg/mL、約80mg/mL～約100mg/mL、約85mg/mL～約100mg/mL、約90mg/mL～約100mg/mL、約95mg/mL～約100mg/mL、約100mg/mL～約100mg/mL、約105mg/mL～約100mg/mL、約50mg/mL～約90mg/mL、約55mg/mL～約90mg/mL、約60mg/mL～約90mg/mL、約65mg/mL～約90mg/mL、約70mg/mL～約90mg/mL、約75mg/mL～約90mg/mL、約80mg/mL～約90mg/mL、約85mg/mL～約90mg/mL、約50mg/mL～約80mg/mL、約55mg/mL～約80mg/mL、約60mg/mL～約80mg/mL、約65mg/mL～約80mg/mL、約70mg/mL～約80mg/mL、約75mg/mL～約80mg/mL、約50mg/mL～約70mg/mL、約55mg/mL～約70mg/mL、約60mg/mL～約70mg/mL、約65mg/mL～約70mg/mL、約50mg/mL～約60mg/mL、約55mg/mL～約60mg/mL、又は約50mg/mL～約55mg/mLの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、抗TL1Aの濃度は、約55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、又は300mg/mL以上である。

10

20

【0226】

ある特定の実施形態では、本明細書において、抗TL1A抗体を含む皮下投与用の医薬組成物であって、少なくとも約150mgの抗TL1A抗体が組成物中に存在する、医薬組成物が提供される。例えば、約150mg～約2000mg、約150mg～約1750mg、約150mg～約1500mg、約150mg～約1250mg、約150mg～約1000mg、約150mg～約750mg、約150～約500mg、約150～約300mg、約150～約200mg、又は約150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、又2000mgが、組成物中に存在する。一部の実施形態では、最大約2000mg、最大約1750mg、最大約1500mg、最大約1250mg、最大約1000mg、最大約750mg、最大約500mgの抗TL1Aが、組成物中に存在する。組成物の総体積は、約2mL以下であり得る。組成物の総体積は、約2.5mL以下であり得る。総体積は、約9.0、8.9、8.8、8.7、8.6、8.5、8.4、8.3、8.2、8.1、8.0、7.9、7.8、7.7、7.6、7.5、7.4、7.3、7.2、7.1、7.0、6.9、6.8、6.7、6.6、6.5、6.4、6.3、6.2、6.1、6.0、5.9、5.8、5.7、5.6、5.5、5.4、5.3、5.2、5.1、5.0、4.9、4.8、4.7、4.6、4.5、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、又0.8mL以下であり得る。総体積は、少なくとも約0.5mLであり得る。総体積は、約0.5mL～約3mL、約0.5mL～約2.9mL、約0.5mL～約2.8mL、約0.5mL～約2.7mL、約0.5mL～約2.6mL、約0.5mL～約2.5mL、約0.5mL～約2.4mL、約0.5mL～約2.3mL、約0.5mL～約2.2mL、約0.5mL～約2.1mL、約0.

30

40

50

5 mL ~ 約 2 mL、0.5 mL ~ 約 1.9 mL、0.5 mL ~ 約 1.8 mL、0.5 mL
 ~ 約 1.7 mL、0.5 mL ~ 約 1.6 mL、約 0.5 mL ~ 約 1.5 mL、約 0.5 mL
 ~ 約 1.4 mL、約 0.5 mL ~ 約 1.3 mL、約 0.5 mL ~ 約 1.2 mL、約 0.
 5 mL ~ 約 1.1 mL、約 0.5 mL ~ 約 1.0 mL、約 0.5 mL ~ 約 0.9 mL、約
 0.5 mL ~ 約 0.8 mL、約 0.6 mL ~ 約 3 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.9 mL、約
 0.6 mL ~ 約 2.8 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.7 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.6 mL
 、約 0.6 mL ~ 約 2.5 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.4 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.3
 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.2 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.1 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.
 0 mL、約 0.6 mL ~ 約 1.9 mL、約 0.6 mL ~ 約 1.8 mL、約 0.6 mL ~
 約 1.7 mL、約 0.6 mL ~ 約 1.6 mL、約 0.6 mL ~ 約 1.5 mL、約 0.6 mL 10
 ~ 約 1.4 mL、約 0.6 mL ~ 約 1.3 mL、約 0.6 mL ~ 約 1.2 mL、約 0.
 6 mL ~ 約 1.1 mL、約 0.6 mL ~ 約 1.0 mL、約 0.6 mL ~ 約 0.9 mL、約
 0.6 mL ~ 約 0.8 mL、約 0.7 mL ~ 約 3 mL、約 0.7 mL ~ 約 2.9 mL、約
 0.7 mL ~ 約 2.8 mL、約 0.7 mL ~ 約 2.7 mL、約 0.7 mL ~ 約 2.6 mL
 、約 0.7 mL ~ 約 2.5 mL、約 0.7 mL ~ 約 2.4 mL、約 0.7 mL ~ 約 2.3
 mL、約 0.7 mL ~ 約 2.2 mL、約 0.7 mL ~ 約 2.1 mL、約 0.7 mL ~ 約 2.
 0 mL、約 0.7 mL ~ 約 1.9 mL、約 0.7 mL ~ 約 1.8 mL、約 0.7 mL ~
 約 1.7 mL、約 0.7 mL ~ 約 1.6 mL、約 0.7 mL ~ 約 1.5 mL、約 0.7 mL
 ~ 約 1.4 mL、約 0.7 mL ~ 約 1.3 mL、約 0.7 mL ~ 約 1.2 mL、約 0.
 7 mL ~ 約 1.1 mL、約 0.7 mL ~ 約 1.0 mL、約 0.7 mL ~ 約 0.9 mL、約 20
 0.7 mL ~ 約 0.8 mL、約 3 mL ~ 約 10 mL、約 3 mL ~ 約 9.5 mL、約 3 mL
 ~ 約 9.0 mL、約 3 mL ~ 約 8.5 mL、約 3 mL ~ 約 8.0 mL、約 3 mL ~ 約 7.
 5 mL、約 3 mL ~ 約 7.0 mL、約 3 mL ~ 約 6.5 mL、約 3 mL ~ 約 6 mL、約 3
 mL ~ 約 5.5 mL、約 3 mL ~ 約 5.0 mL、約 3 mL ~ 約 4.5 mL、約 3 mL ~ 約
 4 mL、約 3 mL ~ 約 3.5 mL、約 3.5 mL ~ 約 10 mL、約 3.5 mL ~ 約 9.5
 mL、約 3.5 mL ~ 約 9.0 mL、約 3.5 mL ~ 約 8.5 mL、約 3.5 mL ~ 約 8.
 0 mL、約 3.5 mL ~ 約 7.5 mL、約 3.5 mL ~ 約 7.0 mL、約 3.5 mL ~
 約 6.5 mL、約 3.5 mL ~ 約 6 mL、約 3.5 mL ~ 約 5.5 mL、約 3.5 mL ~
 約 5.0 mL、約 3.5 mL ~ 約 4.5 mL、約 3.5 mL ~ 約 4 mL、約 4.0 mL ~
 約 10 mL、約 4.0 mL ~ 約 9.5 mL、約 4.0 mL ~ 約 9.0 mL、約 4.0 mL 30
 ~ 約 8.5 mL、約 4.0 mL ~ 約 8.0 mL、約 4.0 mL ~ 約 7.5 mL、約 4.0
 mL ~ 約 7.0 mL、約 4.0 mL ~ 約 6.5 mL、約 4.0 mL ~ 約 6 mL、約 4.0
 mL ~ 約 5.5 mL、約 4.0 mL ~ 約 5.0 mL、約 4.0 mL ~ 約 4.5 mL、約 4.
 5 mL ~ 約 10 mL、約 4.5 mL ~ 約 9.5 mL、約 4.5 mL ~ 約 9.0 mL、約
 4.5 mL ~ 約 8.5 mL、約 4.5 mL ~ 約 8.0 mL、約 4.5 mL ~ 約 7.5 mL
 、約 4.5 mL ~ 約 7.0 mL、約 4.5 mL ~ 約 6.5 mL、約 4.5 mL ~ 約 6 mL
 、約 4.5 mL ~ 約 5.5 mL、約 4.5 mL ~ 約 5.0 mL、約 5 mL ~ 約 10 mL、
 約 5 mL ~ 約 9.5 mL、約 5 mL ~ 約 9.0 mL、約 5 mL ~ 約 8.5 mL、約 5 mL
 ~ 約 8.0 mL、約 5 mL ~ 約 7.5 mL、約 5 mL ~ 約 7.0 mL、約 5 mL ~ 約 6.
 5 mL、約 5 mL ~ 約 6 mL、約 5 mL ~ 約 5.5 mL、約 5.5 mL ~ 約 10 mL、約 40
 5.5 mL ~ 約 9.5 mL、約 5.5 mL ~ 約 9.0 mL、約 5.5 mL ~ 約 8.5 mL
 、約 5.5 mL ~ 約 8.0 mL、約 5.5 mL ~ 約 7.5 mL、約 5.5 mL ~ 約 7.0
 mL、約 5.5 mL ~ 約 6.5 mL、約 5.5 mL ~ 約 6 mL、約 6.0 mL ~ 約 10 mL
 、約 6.0 mL ~ 約 9.5 mL、約 6.0 mL ~ 約 9.0 mL、約 6.0 mL ~ 約 8.
 5 mL、約 6.0 mL ~ 約 8.0 mL、約 6.0 mL ~ 約 7.5 mL、約 6.0 mL ~ 約
 7.0 mL、約 6.0 mL ~ 約 6.5 mL、約 6.5 mL ~ 約 10 mL、約 6.5 mL ~
 約 9.5 mL、約 6.5 mL ~ 約 9.0 mL、約 6.5 mL ~ 約 8.5 mL、約 6.5 mL
 ~ 約 8.0 mL、約 6.5 mL ~ 約 7.5 mL、約 6.5 mL ~ 約 7.0 mL、約 7.
 0 mL ~ 約 10 mL、約 7.0 mL ~ 約 9.5 mL、約 7.0 mL ~ 約 9.0 mL、約 7.
 0 mL ~ 約 8.5 mL、約 7.0 mL ~ 約 8.0 mL、約 7.0 mL ~ 約 7.5 mL、 50

約 7.5 mL ~ 約 10 mL、約 7.5 mL ~ 約 9.5 mL、約 7.5 mL ~ 約 9.0 mL、約 7.5 mL ~ 約 8.5 mL、約 7.5 mL ~ 約 8.0 mL、約 8.0 mL ~ 約 10 mL、約 8.0 mL ~ 約 9.5 mL、約 8.0 mL ~ 約 9.0 mL、約 8.0 mL ~ 約 8.5 mL、約 8.5 mL ~ 約 10 mL、約 8.5 mL ~ 約 9.5 mL、約 8.5 mL ~ 約 9.0 mL、約 9 mL ~ 約 10 mL、約 9 mL ~ 約 9.5 mL、又は約 9.5 mL ~ 約 10 mL であり得る。組成物は、約 20 センチポアズ (cP) 又はそれ未満の粘度を有し得る。組成物は、約 15 センチポアズ (cP) 又はそれ未満の粘度を有し得る。組成物は、約 10 センチポアズ (cP) 又はそれ未満の粘度を有し得る。例えば、組成物は、約 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、若しくは 2 cP、又はそれ未満の粘度を有する。組成物は、少なくとも約 1、2、又は 3 cP の粘度を有し得る。更なる例示的な粘度は、約 1 cP ~ 約 2 cP、約 1 cP ~ 約 3 cP、約 1 cP ~ 約 4 cP、約 1 cP ~ 約 5 cP、約 1 cP ~ 約 6 cP、約 1 cP ~ 約 7 cP、約 1 cP ~ 約 8 cP、約 1 cP ~ 約 9 cP、約 1 cP ~ 約 10 cP、約 1 cP ~ 約 11 cP、約 1 cP ~ 約 12 cP、約 1 cP ~ 約 13 cP、約 1 cP ~ 約 14 cP、約 1 cP ~ 約 15 cP、約 1 cP ~ 約 16 cP、約 1 cP ~ 約 17 cP、約 1 cP ~ 約 18 cP、約 1 cP ~ 約 19 cP、約 1 cP ~ 約 20 cP、約 2 cP ~ 約 5 cP、約 2 cP ~ 約 6 cP、約 2 cP ~ 約 7 cP、約 2 cP ~ 約 8 cP、約 2 cP ~ 約 9 cP、約 2 cP ~ 約 10 cP、約 2 cP ~ 約 11 cP、約 2 cP ~ 約 12 cP、約 2 cP ~ 約 13 cP、約 2 cP ~ 約 14 cP、約 2 cP ~ 約 15 cP、約 2 cP ~ 約 16 cP、約 2 cP ~ 約 17 cP、約 2 cP ~ 約 18 cP、約 2 cP ~ 約 19 cP、約 2 cP ~ 約 20 cP、約 3 cP ~ 約 5 cP、約 3 cP ~ 約 6 cP、約 3 cP ~ 約 7 cP、約 3 cP ~ 約 8 cP、約 3 cP ~ 約 9 cP、約 3 cP ~ 約 10 cP、約 3 cP ~ 約 11 cP、約 3 cP ~ 約 12 cP、約 3 cP ~ 約 13 cP、約 3 cP ~ 約 14 cP、約 3 cP ~ 約 15 cP、約 3 cP ~ 約 16 cP、約 3 cP ~ 約 17 cP、約 3 cP ~ 約 18 cP、約 3 cP ~ 約 19 cP、約 3 cP ~ 約 20 cP、約 4 cP ~ 約 5 cP、約 4 cP ~ 約 6 cP、約 4 cP ~ 約 7 cP、約 4 cP ~ 約 8 cP、約 4 cP ~ 約 9 cP、約 4 cP ~ 約 10 cP、約 4 cP ~ 約 11 cP、約 4 cP ~ 約 12 cP、約 4 cP ~ 約 13 cP、約 4 cP ~ 約 14 cP、約 4 cP ~ 約 15 cP、約 4 cP ~ 約 16 cP、約 4 cP ~ 約 17 cP、約 4 cP ~ 約 18 cP、約 4 cP ~ 約 19 cP、約 4 cP ~ 約 20 cP、約 5 cP ~ 約 10 cP、約 5 cP ~ 約 11 cP、約 5 cP ~ 約 12 cP、約 5 cP ~ 約 13 cP、約 5 cP ~ 約 14 cP、約 5 cP ~ 約 15 cP、約 5 cP ~ 約 16 cP、約 5 cP ~ 約 17 cP、約 5 cP ~ 約 18 cP、約 5 cP ~ 約 19 cP、約 5 cP ~ 約 20 cP、約 6 cP ~ 約 10 cP、約 6 cP ~ 約 11 cP、約 6 cP ~ 約 12 cP、約 6 cP ~ 約 13 cP、約 6 cP ~ 約 14 cP、約 6 cP ~ 約 15 cP、約 6 cP ~ 約 16 cP、約 6 cP ~ 約 17 cP、約 6 cP ~ 約 18 cP、約 6 cP ~ 約 19 cP、約 6 cP ~ 約 20 cP、約 7 cP ~ 約 10 cP、約 7 cP ~ 約 11 cP、約 7 cP ~ 約 12 cP、約 7 cP ~ 約 13 cP、約 7 cP ~ 約 14 cP、約 7 cP ~ 約 15 cP、約 7 cP ~ 約 16 cP、約 7 cP ~ 約 17 cP、約 7 cP ~ 約 18 cP、約 7 cP ~ 約 19 cP、約 7 cP ~ 約 20 cP、約 8 cP ~ 約 10 cP、約 8 cP ~ 約 11 cP、約 8 cP ~ 約 12 cP、約 8 cP ~ 約 13 cP、約 8 cP ~ 約 14 cP、約 8 cP ~ 約 15 cP、約 8 cP ~ 約 16 cP、約 8 cP ~ 約 17 cP、約 8 cP ~ 約 18 cP、約 8 cP ~ 約 19 cP、又は約 8 cP ~ 約 20 cP が挙げられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A の濃度は、約 55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、又は 250 mg / mL 以上である。

【0227】

ある特定の実施形態では、本明細書において、治療有効用量の抗 T L 1 A 抗体を含む医薬組成物であって、約 20 cP、15 cP、又は 10 cP 未満の粘度を有する、医薬組成物が提供される。組成物は、約 20 cP 又はそれ未満の粘度を有し得る。組成物は、約 1

10

20

30

40

50

5 c P 未満の粘度を有し得る。組成物は、約 10 c P 未満の粘度を有し得る。例えば、組成物は、約 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、若しくは 2 c P、又はそれ未満の粘度を有する。組成物は、少なくとも約 1、2、又は 3 c P の粘度を有し得る。更なる例示的な粘度は、約 1 c P ～約 2 c P、約 1 c P ～約 3 c P、約 1 c P ～約 4 c P、約 1 c P ～約 5 c P、約 1 c P ～約 6 c P、約 1 c P ～約 7 c P、約 1 c P ～約 8 c P、約 1 c P ～約 9 c P、約 1 c P ～約 10 c P、約 1 c P ～約 11 c P、約 1 c P ～約 12 c P、約 1 c P ～約 13 c P、約 1 c P ～約 14 c P、約 1 c P ～約 15 c P、約 1 c P ～約 16 c P、約 1 c P ～約 17 c P、約 1 c P ～約 18 c P、約 1 c P ～約 19 c P、約 1 c P ～約 20 c P、約 2 c P ～約 5 c P、約 2 c P ～約 6 c P、約 2 c P ～約 7 c P、約 2 c P ～約 8 c P、約 2 c P ～約 9 c P、約 2 c P ～約 10 c P、約 2 c P ～約 11 c P、約 2 c P ～約 12 c P、約 2 c P ～約 13 c P、約 2 c P ～約 14 c P、約 2 c P ～約 15 c P、約 2 c P ～約 16 c P、約 2 c P ～約 17 c P、約 2 c P ～約 18 c P、約 2 c P ～約 19 c P、約 2 c P ～約 20 c P、約 3 c P ～約 5 c P、約 3 c P ～約 6 c P、約 3 c P ～約 7 c P、約 3 c P ～約 8 c P、約 3 c P ～約 9 c P、約 3 c P ～約 10 c P、約 3 c P ～約 11 c P、約 3 c P ～約 12 c P、約 3 c P ～約 13 c P、約 3 c P ～約 14 c P、約 3 c P ～約 15 c P、約 3 c P ～約 16 c P、約 3 c P ～約 17 c P、約 3 c P ～約 18 c P、約 3 c P ～約 19 c P、約 3 c P ～約 20 c P、約 4 c P ～約 5 c P、約 4 c P ～約 6 c P、約 4 c P ～約 7 c P、約 4 c P ～約 8 c P、約 4 c P ～約 9 c P、約 4 c P ～約 10 c P、約 4 c P ～約 11 c P、約 4 c P ～約 12 c P、約 4 c P ～約 13 c P、約 4 c P ～約 14 c P、約 4 c P ～約 15 c P、約 4 c P ～約 16 c P、約 4 c P ～約 17 c P、約 4 c P ～約 18 c P、約 4 c P ～約 19 c P、約 4 c P ～約 20 c P、約 5 c P ～約 10 c P、約 5 c P ～約 11 c P、約 5 c P ～約 12 c P、約 5 c P ～約 13 c P、約 5 c P ～約 14 c P、約 5 c P ～約 15 c P、約 5 c P ～約 16 c P、約 5 c P ～約 17 c P、約 5 c P ～約 18 c P、約 5 c P ～約 19 c P、約 5 c P ～約 20 c P、約 6 c P ～約 10 c P、約 6 c P ～約 11 c P、約 6 c P ～約 12 c P、約 6 c P ～約 13 c P、約 6 c P ～約 14 c P、約 6 c P ～約 15 c P、約 6 c P ～約 16 c P、約 6 c P ～約 17 c P、約 6 c P ～約 18 c P、約 6 c P ～約 19 c P、約 6 c P ～約 20 c P、約 7 c P ～約 10 c P、約 7 c P ～約 11 c P、約 7 c P ～約 12 c P、約 7 c P ～約 13 c P、約 7 c P ～約 14 c P、約 7 c P ～約 15 c P、約 7 c P ～約 16 c P、約 7 c P ～約 17 c P、約 7 c P ～約 18 c P、約 7 c P ～約 19 c P、約 7 c P ～約 20 c P、約 8 c P ～約 10 c P、約 8 c P ～約 11 c P、約 8 c P ～約 12 c P、約 8 c P ～約 13 c P、約 8 c P ～約 14 c P、約 8 c P ～約 15 c P、約 8 c P ～約 16 c P、約 8 c P ～約 17 c P、約 8 c P ～約 18 c P、約 8 c P ～約 19 c P、又は約 8 c P ～約 20 c P が挙げられる。一部の実施形態では、治療有効用量は、少なくとも約 150 mg の抗 T L 1 A 抗体である。一部の例では、治療有効用量は、約又は少なくとも約 150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、又は 2000 mg の抗 T L 1 A である。一部の例では、治療有効用量は、約 150 mg ～約 2000 mg、約 150 mg ～約 1750 mg、約 150 mg ～約 1500 mg、約 150 mg ～約 1250 mg、約 150 mg ～約 1000 mg、約 150 mg ～約 750 mg、約 150 mg ～約 500 mg、約 150 mg ～約 450 mg、約 150 mg ～約 400 mg、約 150 mg ～約 350 mg、約 150 mg ～約 300 mg、約 150 mg ～約 250 mg、又は約 150 mg ～約 200 mg の抗 T L 1 A である。組成物の総体積は、約 2 mL 以下であり得る。組成物の総体積は、約 2.5 mL 以下であり得る。総体積は、約 9.0、8.9、8.8、8.7、8.6、8.5、8.4、8.3、8.2、8.1、8.0、7.9、7.8、7.7、7.6、7.5、7.4、7

10

20

30

40

50

. 3、7. 2、7. 1、7. 0、6. 9、6. 8、6. 7、6. 6、6. 5、6. 4、6
 . 3、6. 2、6. 1、6. 0、5. 9、5. 8、5. 7、5. 6、5. 5、5. 4、5
 . 3、5. 2、5. 1、5. 0、4. 9、4. 8、4. 7、4. 6、4. 5、4. 4、4
 . 3、4. 2、4. 1、4. 3. 9、3. 8、3. 7、3. 6、3. 5、3. 4、3. 3
 、3. 2、3. 1、3. 0、2. 9、2. 8、2. 7、2. 6、2. 5、2. 4、2. 3
 、2. 2、2. 1、2. 0、1. 9、1. 8、1. 7、1. 6、1. 5、1. 4、1. 3
 、1. 2、1. 1、1. 0、0. 9、又0. 8mL以下であり得る。総体積は、少なくと
 も約0. 5mLであり得る。総体積は、約0. 5mL～約3mL、約0. 5mL～約2.
 9mL、約0. 5mL～約2. 8mL、約0. 5mL～約2. 7mL、約0. 5mL～約
 2. 6mL、約0. 5mL～約2. 5mL、約0. 5mL～約2. 4mL、約0. 5mL
 ～約2. 3mL、約0. 5mL～約2. 2mL、約0. 5mL～約2. 1mL、約0. 5
 mL～約2mL、0. 5mL～約1. 9mL、0. 5mL～約1. 8mL、0. 5mL～
 約1. 7mL、0. 5mL～約1. 6mL、約0. 5mL～約1. 5mL、約0. 5mL
 ～約1. 4mL、約0. 5mL～約1. 3mL、約0. 5mL～約1. 2mL、約0. 5
 mL～約1. 1mL、約0. 5mL～約1. 0mL、約0. 5mL～約0. 9mL、約0
 . 5mL～約0. 8mL、約0. 6mL～約3mL、約0. 6mL～約2. 9mL、約0
 . 6mL～約2. 8mL、約0. 6mL～約2. 7mL、約0. 6mL～約2. 6mL、
 約0. 6mL～約2. 5mL、約0. 6mL～約2. 4mL、約0. 6mL～約2. 3m
 L、約0. 6mL～約2. 2mL、約0. 6mL～約2. 1mL、約0. 6mL～約2.
 0mL、約0. 6mL～約1. 9mL、約0. 6mL～約1. 8mL、約0. 6mL～約
 1. 7mL、約0. 6mL～約1. 6mL、約0. 6mL～約1. 5mL、約0. 6mL
 ～約1. 4mL、約0. 6mL～約1. 3mL、約0. 6mL～約1. 2mL、約0. 6
 mL～約1. 1mL、約0. 6mL～約1. 0mL、約0. 6mL～約0. 9mL、約0
 . 6mL～約0. 8mL、約0. 7mL～約3mL、約0. 7mL～約2. 9mL、約0
 . 7mL～約2. 8mL、約0. 7mL～約2. 7mL、約0. 7mL～約2. 6mL、
 約0. 7mL～約2. 5mL、約0. 7mL～約2. 4mL、約0. 7mL～約2. 3m
 L、約0. 7mL～約2. 2mL、約0. 7mL～約2. 1mL、約0. 7mL～約2.
 0mL、約0. 7mL～約1. 9mL、約0. 7mL～約1. 8mL、約0. 7mL～約
 1. 7mL、約0. 7mL～約1. 6mL、約0. 7mL～約1. 5mL、約0. 7mL
 ～約1. 4mL、約0. 7mL～約1. 3mL、約0. 7mL～約1. 2mL、約0. 7
 mL～約1. 1mL、約0. 7mL～約1. 0mL、約0. 7mL～約0. 9mL、約0
 . 7mL～約0. 8mL、約3mL～約10mL、約3mL～約9. 5mL、約3mL～
 約9. 0mL、約3mL～約8. 5mL、約3mL～約8. 0mL、約3mL～約7. 5
 mL、約3mL～約7. 0mL、約3mL～約6. 5mL、約3mL～約6mL、約3m
 L～約5. 5mL、約3mL～約5. 0mL、約3mL～約4. 5mL、約3mL～約4
 mL、約3mL～約3. 5mL、約3. 5mL～約10mL、約3. 5mL～約9. 5m
 L、約3. 5mL～約9. 0mL、約3. 5mL～約8. 5mL、約3. 5mL～約8.
 0mL、約3. 5mL～約7. 5mL、約3. 5mL～約7. 0mL、約3. 5mL～約
 6. 5mL、約3. 5mL～約6mL、約3. 5mL～約5. 5mL、約3. 5mL～約
 5. 0mL、約3. 5mL～約4. 5mL、約3. 5mL～約4mL、約4. 0mL～約
 10mL、約4. 0mL～約9. 5mL、約4. 0mL～約9. 0mL、約4. 0mL～
 約8. 5mL、約4. 0mL～約8. 0mL、約4. 0mL～約7. 5mL、約4. 0m
 L～約7. 0mL、約4. 0mL～約6. 5mL、約4. 0mL～約6mL、約4. 0m
 L～約5. 5mL、約4. 0mL～約5. 0mL、約4. 0mL～約4. 5mL、約4.
 5mL～約10mL、約4. 5mL～約9. 5mL、約4. 5mL～約9. 0mL、約4
 . 5mL～約8. 5mL、約4. 5mL～約8. 0mL、約4. 5mL～約7. 5mL、
 約4. 5mL～約7. 0mL、約4. 5mL～約6. 5mL、約4. 5mL～約6mL、
 約4. 5mL～約5. 5mL、約4. 5mL～約5. 0mL、約5mL～約10mL、約
 5mL～約9. 5mL、約5mL～約9. 0mL、約5mL～約8. 5mL、約5mL～
 約8. 0mL、約5mL～約7. 5mL、約5mL～約7. 0mL、約5mL～約6. 5

10

20

30

40

50

mL、約5 mL～約6 mL、約5 mL～約5.5 mL、約5.5 mL～約10 mL、約5.5 mL～約9.5 mL、約5.5 mL～約9.0 mL、約5.5 mL～約8.5 mL、約5.5 mL～約8.0 mL、約5.5 mL～約7.5 mL、約5.5 mL～約7.0 mL、約5.5 mL～約6.5 mL、約5.5 mL～約6 mL、約6.0 mL～約10 mL、約6.0 mL～約9.5 mL、約6.0 mL～約9.0 mL、約6.0 mL～約8.5 mL、約6.0 mL～約8.0 mL、約6.0 mL～約7.5 mL、約6.0 mL～約7.0 mL、約6.0 mL～約6.5 mL、約6.5 mL～約10 mL、約6.5 mL～約9.5 mL、約6.5 mL～約9.0 mL、約6.5 mL～約8.5 mL、約6.5 mL～約8.0 mL、約6.5 mL～約7.5 mL、約6.5 mL～約7.0 mL、約7.0 mL～約10 mL、約7.0 mL～約9.5 mL、約7.0 mL～約9.0 mL、約7.0 mL～約8.5 mL、約7.0 mL～約8.0 mL、約7.0 mL～約7.5 mL、約7.5 mL～約10 mL、約7.5 mL～約9.5 mL、約7.5 mL～約9.0 mL、約7.5 mL～約8.5 mL、約7.5 mL～約8.0 mL、約8.0 mL～約10 mL、約8.0 mL～約9.5 mL、約8.0 mL～約9.0 mL、約8.0 mL～約8.5 mL、約8.5 mL～約10 mL、約8.5 mL～約9.5 mL、約8.5 mL～約9.0 mL、約9 mL～約10 mL、約9 mL～約9.5 mL、又は約9.5 mL～約10 mLであり得る。一部の実施形態では、抗TL1Aの濃度は、約55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、又は250 mg/mL以上である。

10

20

【0228】

ある特定の実施形態では、本明細書において、サイズ排除クロマトグラフィーによって測定される、組成物中の総抗TL1A抗体の約5%未満の抗TL1A抗体の凝集割合を有する、治療有効用量の抗TL1A抗体を含む医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、サイズ排除クロマトグラフィーによって測定される抗TL1A抗体の凝集割合は、組成物体積の約4.5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1.5%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%未満である。一部の実施形態では、治療有効用量は、少なくとも約150 mgの抗TL1A抗体である。一部の例では、治療有効用量は、約又は少なくとも約150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、又は2000 mgの抗TL1Aである。一部の例では、治療有効用量は、約150 mg～約2000 mg、約150 mg～約1750 mg、約150 mg～約1500 mg、約150 mg～約1250 mg、約150 mg～約1000 mg、約150 mg～約750 mg、約150 mg～約500 mg、約150 mg～約450 mg、約150 mg～約400 mg、約150 mg～約350 mg、約150 mg～約300 mg、約150 mg～約250 mg、又は約150 mg～約200 mgの抗TL1Aである。組成物の総体積は、約2 mL以下であり得る。組成物の総体積は、約2.5 mL以下であり得る。総体積は、約9.0、8.9、8.8、8.7、8.6、8.5、8.4、8.3、8.2、8.1、8.0、7.9、7.8、7.7、7.6、7.5、7.4、7.3、7.2、7.1、7.0、6.9、6.8、6.7、6.6、6.5、6.4、6.3、6.2、6.1、6.0、5.9、5.8、5.7、5.6、5.5、5.4、5.3、5.2、5.1、5.0、4.9、4.8、4.7、4.6、4.5、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.

30

40

50

5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、又0.8mL以下であり得る。総体積は、少なくとも約0.5mLであり得る。総体積は、約0.5mL～約3mL、約0.5mL～約2.9mL、約0.5mL～約2.8mL、約0.5mL～約2.7mL、約0.5mL～約2.6mL、約0.5mL～約2.5mL、約0.5mL～約2.4mL、約0.5mL～約2.3mL、約0.5mL～約2.2mL、約0.5mL～約2.1mL、約0.5mL～約2mL、0.5mL～約1.9mL、0.5mL～約1.8mL、0.5mL～約1.7mL、0.5mL～約1.6mL、約0.5mL～約1.5mL、約0.5mL～約1.4mL、約0.5mL～約1.3mL、約0.5mL～約1.2mL、約0.5mL～約1.1mL、約0.5mL～約1.0mL、約0.5mL～約0.9mL、約0.5mL～約0.8mL、約0.6mL～約3mL、約0.6mL～約2.9mL、約0.6mL～約2.8mL、約0.6mL～約2.7mL、約0.6mL～約2.6mL、約0.6mL～約2.5mL、約0.6mL～約2.4mL、約0.6mL～約2.3mL、約0.6mL～約2.2mL、約0.6mL～約2.1mL、約0.6mL～約2.0mL、約0.6mL～約1.9mL、約0.6mL～約1.8mL、約0.6mL～約1.7mL、約0.6mL～約1.6mL、約0.6mL～約1.5mL、約0.6mL～約1.4mL、約0.6mL～約1.3mL、約0.6mL～約1.2mL、約0.6mL～約1.1mL、約0.6mL～約1.0mL、約0.6mL～約0.9mL、約0.6mL～約0.8mL、約0.7mL～約3mL、約0.7mL～約2.9mL、約0.7mL～約2.8mL、約0.7mL～約2.7mL、約0.7mL～約2.6mL、約0.7mL～約2.5mL、約0.7mL～約2.4mL、約0.7mL～約2.3mL、約0.7mL～約2.2mL、約0.7mL～約2.1mL、約0.7mL～約2.0mL、約0.7mL～約1.9mL、約0.7mL～約1.8mL、約0.7mL～約1.7mL、約0.7mL～約1.6mL、約0.7mL～約1.5mL、約0.7mL～約1.4mL、約0.7mL～約1.3mL、約0.7mL～約1.2mL、約0.7mL～約1.1mL、約0.7mL～約1.0mL、約0.7mL～約0.9mL、約0.7mL～約0.8mL、約3mL～約10mL、約3mL～約9.5mL、約3mL～約9.0mL、約3mL～約8.5mL、約3mL～約8.0mL、約3mL～約7.5mL、約3mL～約7.0mL、約3mL～約6.5mL、約3mL～約6mL、約3mL～約5.5mL、約3mL～約5.0mL、約3mL～約4.5mL、約3mL～約4mL、約3mL～約3.5mL、約3.5mL～約10mL、約3.5mL～約9.5mL、約3.5mL～約9.0mL、約3.5mL～約8.5mL、約3.5mL～約8.0mL、約3.5mL～約7.5mL、約3.5mL～約7.0mL、約3.5mL～約6.5mL、約3.5mL～約6mL、約3.5mL～約5.5mL、約3.5mL～約5.0mL、約3.5mL～約4.5mL、約3.5mL～約4mL、約4.0mL～約10mL、約4.0mL～約9.5mL、約4.0mL～約9.0mL、約4.0mL～約8.5mL、約4.0mL～約8.0mL、約4.0mL～約7.5mL、約4.0mL～約7.0mL、約4.0mL～約6.5mL、約4.0mL～約6mL、約4.0mL～約5.5mL、約4.0mL～約5.0mL、約4.0mL～約4.5mL、約4.5mL～約10mL、約4.5mL～約9.5mL、約4.5mL～約9.0mL、約4.5mL～約8.5mL、約4.5mL～約8.0mL、約4.5mL～約7.5mL、約4.5mL～約7.0mL、約4.5mL～約6.5mL、約4.5mL～約6mL、約4.5mL～約5.5mL、約4.5mL～約5.0mL、約5mL～約10mL、約5mL～約9.5mL、約5mL～約9.0mL、約5mL～約8.5mL、約5mL～約8.0mL、約5mL～約7.5mL、約5mL～約7.0mL、約5mL～約6.5mL、約5mL～約6mL、約5mL～約5.5mL、約5.5mL～約10mL、約5.5mL～約9.5mL、約5.5mL～約9.0mL、約5.5mL～約8.5mL、約5.5mL～約8.0mL、約5.5mL～約7.5mL、約5.5mL～約7.0mL、約5.5mL～約6.5mL、約5.5mL～約6mL、約6.0mL～約10mL、約6.0mL～約9.5mL、約6.0mL～約9.0mL、約6.0mL～約8.5mL、約6.0mL～約8.0mL、約6.0mL～約7.5mL、

10

20

30

40

50

約 6.0 mL ~ 約 7.0 mL、約 6.0 mL ~ 約 6.5 mL、約 6.5 mL ~ 約 10 mL、約 6.5 mL ~ 約 9.5 mL、約 6.5 mL ~ 約 9.0 mL、約 6.5 mL ~ 約 8.5 mL、約 6.5 mL ~ 約 8.0 mL、約 6.5 mL ~ 約 7.5 mL、約 6.5 mL ~ 約 7.0 mL、約 7.0 mL ~ 約 10 mL、約 7.0 mL ~ 約 9.5 mL、約 7.0 mL ~ 約 9.0 mL、約 7.0 mL ~ 約 8.5 mL、約 7.0 mL ~ 約 8.0 mL、約 7.0 mL ~ 約 7.5 mL、約 7.5 mL ~ 約 10 mL、約 7.5 mL ~ 約 9.5 mL、約 7.5 mL ~ 約 9.0 mL、約 7.5 mL ~ 約 8.5 mL、約 7.5 mL ~ 約 8.0 mL、約 8.0 mL ~ 約 10 mL、約 8.0 mL ~ 約 9.5 mL、約 8.0 mL ~ 約 9.0 mL、約 8.0 mL ~ 約 8.5 mL、約 8.5 mL ~ 約 10 mL、約 8.5 mL ~ 約 9.5 mL、約 8.5 mL ~ 約 9.0 mL、約 9 mL ~ 約 10 mL、約 9 mL ~ 約 9.5 mL、又は約 9.5 mL ~ 約 10 mL であり得る。一部の実施形態では、抗 T L 1 A の濃度は、約 55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、又は 250 mg / mL 以上である。

10

20

30

40

50

【0229】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、皮下投与などを介する注射に好適な体積を有する。一部の実施形態では、組成物の総体積は、約 2.5 mL 以下であり得る。一部の実施形態では、組成物の総体積は、約 2 mL 未満であり、約 9.0、8.9、8.8、8.7、8.6、8.5、8.4、8.3、8.2、8.1、8.0、7.9、7.8、7.7、7.6、7.5、7.4、7.3、7.2、7.1、7.0、6.9、6.8、6.7、6.6、6.5、6.4、6.3、6.2、6.1、6.0、5.9、5.8、5.7、5.6、5.5、5.4、5.3、5.2、5.1、5.0、4.9、4.8、4.7、4.6、4.5、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、又は 0.8 mL 以下である。注射及び／又は投与に好適な抗体治療薬は、治療の可能性を完全に実現するために重要である。しかしながら、投与は、概して、例えば、治療剤が皮下送達される場合、体積によって制限される。次いで、これにより、例えば、一部の例で、100 mg / mL 超の高濃度抗体製剤の開発の重要性が明らかになる。抗体開発に関連する問題は、高濃度（例えば、100 mg / mL 超）の開発中に一般的に遭遇する高溶液粘度及び乳光を含む。粘度及び乳光の両方が、抗体の発達性に広範囲に影響を与え、製造性、安定性、及び送達に影響を与える。高溶液粘度（例えば、30 mPa・s 超）は、抗体濃縮ユニットの操作中の限外濾過／透析濾過における制限的な背圧を引き起こす。同様に、粘性抗体溶液はまた、患者に優しい自動注射器を含む注射を介して投与する場合、禁止的又は不適合な注射力をもたらす。実際には、溶液粘度は、注射を介して可能な最大抗体用量の決定要因であり得る。治療用抗体における溶液乳光は、乳光が液相－液相分離、沈殿、又は凝集の素因を示す可能性があるため、同様に問題がある可能性がある。更なる困難は、皮下プラセボの盲検化で生じ得る。

【0230】

本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体は、高抗体濃度（例えば、約 100、125、150、160、170、180、190、又は 200 mg / mL 超）で有利な粘度及び凝集特性を実証する。特に、本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体は、高濃度で低粘度（例えば、20 mPa・s 未満）及び低凝集（例えば、5 % 未満の高分子量種）によって特徴付けられる（図 3 A ~ 3 C）。

【0231】

例えば、一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、約 100 mg / mL 超、例えば、約 150 mg / mL ~ 約 300 mg / mL、約 150 mg / mL ~ 約 200 mg / mL、約 150 mg / mL ~ 約 225 mg / mL、又は約 150 mg / mL ~ 約 250 mg / mL

の濃度で、約30、20、15、又は10mPa-s未満の粘度によって特徴付けられる。一部の例では、抗体は、配列番号1を含むHCDR1、配列番号2を含むHCDR2、配列番号6を含むHCDR3、配列番号10を含むLCDR1、配列番号11を含むLCDR2、及び配列番号12を含むLCDR3を含み、並びに／又は配列番号104を含む重鎖可変領域及び配列番号201を含む軽鎖可変領域を有する。一部の例では、抗TL1A抗体は、ヒトIGHV1-46*02フレームワーク又は改変されたヒトIGHV1-46*02フレームワークと、ヒトIGKV3-20フレームワーク又は改変されたヒトIGKV3-20フレームワークを含む軽鎖可変フレームワーク領域と、を含み、重鎖可変フレームワーク領域及び軽鎖可変フレームワーク領域は、ヒトIGHV1-46*02フレームワーク及びヒトIGKV3-20フレームワークから9つ未満のアミノ酸改変を集合的に含む。例えば、組成物は、約20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、若しくは2cP、又はそれ未満の粘度を有する。組成物は、少なくとも約1、2、又は3cPの粘度を有し得る。更なる例示的な粘度は、約150mg/ml～約300mg/ml、約150mg/ml～約200mg/ml、又は約150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、又は225mg/mlの濃度で、約1cP～約2cP、約1cP～約3cP、約1cP～約4cP、約1cP～約5cP、約1cP～約6cP、約1cP～約7cP、約1cP～約8cP、約1cP～約9cP、約1cP～約10cP、約1cP～約11cP、約1cP～約12cP、約1cP～約13cP、約1cP～約14cP、約1cP～約15cP、約1cP～約16cP、約1cP～約17cP、約1cP～約18cP、約1cP～約19cP、約1cP～約20cP、約2cP～約5cP、約2cP～約6cP、約2cP～約7cP、約2cP～約8cP、約2cP～約9cP、約2cP～約10cP、約2cP～約11cP、約2cP～約12cP、約2cP～約13cP、約2cP～約14cP、約2cP～約15cP、約2cP～約16cP、約2cP～約17cP、約2cP～約18cP、約2cP～約19cP、約2cP～約20cP、約3cP～約5cP、約3cP～約6cP、約3cP～約7cP、約3cP～約8cP、約3cP～約9cP、約3cP～約10cP、約3cP～約11cP、約3cP～約12cP、約3cP～約13cP、約3cP～約14cP、約3cP～約15cP、約3cP～約16cP、約3cP～約17cP、約3cP～約18cP、約3cP～約19cP、約3cP～約20cP、約4cP～約5cP、約4cP～約6cP、約4cP～約7cP、約4cP～約8cP、約4cP～約9cP、約4cP～約10cP、約4cP～約11cP、約4cP～約12cP、約4cP～約13cP、約4cP～約14cP、約4cP～約15cP、約4cP～約16cP、約4cP～約17cP、約4cP～約18cP、約4cP～約19cP、約4cP～約20cP、約5cP～約10cP、約5cP～約11cP、約5cP～約12cP、約5cP～約13cP、約5cP～約14cP、約5cP～約15cP、約5cP～約16cP、約5cP～約17cP、約5cP～約18cP、約5cP～約19cP、約5cP～約20cP、約6cP～約10cP、約6cP～約11cP、約6cP～約12cP、約6cP～約13cP、約6cP～約14cP、約6cP～約15cP、約6cP～約16cP、約6cP～約17cP、約6cP～約18cP、約6cP～約19cP、約6cP～約20cP、約7cP～約10cP、約7cP～約11cP、約7cP～約12cP、約7cP～約13cP、約7cP～約14cP、約7cP～約15cP、約7cP～約16cP、約7cP～約17cP、約7cP～約18cP、約7cP～約19cP、約7cP～約20cP、約8cP～約10cP、約8cP～約11cP、約8cP～約12cP、約8cP～約13cP、約8cP～約14cP、約8cP～約15cP、約8cP～約16cP、約8cP～約17cP、約8cP～約18cP、約8cP～約19cP、又は約8cP～約20cPが挙げられる。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、約150mg/ml以上の濃度で、約20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5mPa-s以下の粘度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、約160mg/ml以上の濃度で、約20、19、18、17、1

10

20

30

40

50

6、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5mPa-s以下の粘度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗T1LA抗体は、約170mg/mL以上の濃度で、約20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5mPa-s以下の粘度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗T1LA抗体は、約180mg/mL以上の濃度で、約20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5mPa-s以下の粘度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗T1LA抗体は、約190mg/mL以上の濃度で、約20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5mPa-s以下の粘度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗T1LA抗体は、約200mg/mL以上の濃度で、約20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5mPa-s以下の粘度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗T1LA抗体は、約210mg/mL以上の濃度で、約20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5mPa-s以下の粘度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗T1LA抗体は、約220mg/mL以上の濃度で、約20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5mPa-s以下の粘度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗T1LA抗体は、約230mg/mL以上の濃度で、約20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5mPa-s以下の粘度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗T1LA抗体は、約240mg/mL以上の濃度で、約20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5mPa-s以下の粘度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗T1LA抗体は、約150mg/mL～約250mg/mLの濃度で、約20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5mPa-s以下の粘度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、約20mPa-s未満には、約2～約20mPa-s、約2～約19mPa-s、約2～約18mPa-s、約2～約17mPa-s、約2～約16mPa-s、約2～約15mPa-s、約2～約14mPa-s、約2～約13mPa-s、約2～約12mPa-s、約2～約11mPa-s、約2～約10mPa-s、約2～約9mPa-s、約2～約8mPa-s、約2～約7mPa-s、約2～約6mPa-s、約2～約5mPa-s、約3～約20mPa-s、約3～約19mPa-s、約3～約18mPa-s、約3～約17mPa-s、約3～約16mPa-s、約3～約15mPa-s、約3～約14mPa-s、約3～約13mPa-s、約3～約12mPa-s、約3～約11mPa-s、約3～約10mPa-s、約3～約9mPa-s、約3～約8mPa-s、約3～約7mPa-s、約3～約6mPa-s、約3～約5mPa-s、約4～約20mPa-s、約4～約19mPa-s、約4～約18mPa-s、約4～約17mPa-s、約4～約16mPa-s、約4～約15mPa-s、約4～約14mPa-s、約4～約13mPa-s、約4～約12mPa-s、約4～約11mPa-s、約4～約10mPa-s、約4～約9mPa-s、約4～約8mPa-s、約4～約7mPa-s、約4～約6mPa-s、約4～約5mPa-s、約5～約20mPa-s、約5～約19mPa-s、約5～約18mPa-s、約5～約17mPa-s、約5～約16mPa-s、約5～約15mPa-s、約5～約14mPa-s、約5～約13mPa-s、約5～約12mPa-s、約5～約11mPa-s、約5～約10mPa-s、約5～約9mPa-s、約5～約8mPa-s、約5～約7mPa-s、約5～約6mPa-s、約6～約20mPa-s、約6～約19mPa-s、約6～約18mPa-s、約6～約17mPa-s、約6～約16mPa-s、約6～約15mPa-s、約6～約14mPa-s、約6～約13mPa-s、約6～約12mPa-s、約6～約11mPa-s、約6～約10mPa-s、約6～約9mPa-s、約6～約8mPa-s、又は約6～

10

20

30

40

50

約 7 mPa・s が含まれる。一部の実施形態では、約 100、125、150、160、170、180、190、又は 200 mg/mL 超は、最大約 250 mg/mL である。

【0232】

更に、例えば、一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、約 100 mg/mL 超、例えば、約 150 mg/mL ~ 約 300 mg/mL、約 150 mg/mL ~ 約 200 mg/mL、約 150 mg/mL ~ 約 225 mg/mL、又は約 150 mg/mL ~ 約 250 mg/mL の濃度である場合、12 ネフェロメ濁度単位 (NTU) 未満の濁度によって特徴付けられる。一部の例では、抗体は、配列番号 1 を含む H C D R 1、配列番号 2 を含む H C D R 2、配列番号 6 を含む H C D R 3、配列番号 10 を含む L C D R 1、配列番号 11 を含む L C D R 2、及び配列番号 12 を含む L C D R 3 を含み、並びに／又は配列番号 10 4 を含む重鎖可変領域及び配列番号 201 を含む軽鎖可変領域を有する。一部の例では、抗 T L 1 A 抗体は、ヒト I G H V 1-46*02 フレームワーク又は改変されたヒト I G H V 1-46*02 フレームワークと、ヒト I G K V 3-20 フレームワーク又は改変されたヒト I G K V 3-20 フレームワークを含む軽鎖可変フレームワーク領域と、を含み、重鎖可変フレームワーク領域及び軽鎖可変フレームワーク領域は、ヒト I G H V 1-46*02 フレームワーク及びヒト I G K V 3-20 フレームワークから 9 つ未満のアミノ酸改変を集合的に含む。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、少なくとも約 150 mg/mL 超の濃度である場合、12 ネフェロメ濁度単位 (NTU) 未満の濁度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、少なくとも約 160 mg/mL 超の濃度である場合、12 ネフェロメ濁度単位 (NTU) 未満の濁度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、少なくとも約 170 mg/mL 超の濃度である場合、12 ネフェロメ濁度単位 (NTU) 未満の濁度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、少なくとも約 180 mg/mL 超の濃度である場合、12 ネフェロメ濁度単位 (NTU) 未満の濁度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、少なくとも約 190 mg/mL 超の濃度である場合、12 ネフェロメ濁度単位 (NTU) 未満の濁度によって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体は、約 150 mg/mL ~ 約 250 mg/mL の濃度である場合、12 ネフェロメ濁度単位 (NTU) 未満の濁度によって特徴付けられる。12 NTU 未満は、約 1、2、3、4、又は 5 NTU から約 12 NTU を含み得る。

【0233】

更に、本明細書に記載の抗 T L 1 A 抗体はまた、有利な凝集特性を実証する。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、抗体が組成物中に約 100 mg/mL 超、例えば、約 150 mg/mL ~ 約 300 mg/mL、約 150 mg/mL ~ 約 200 mg/mL、約 150 mg/mL ~ 約 225 mg/mL、又は約 150 mg/mL ~ 約 250 mg/mL の濃度で存在する場合、高分子量種 (例えば、単量体の分子量よりも大きい分子量を有する種) パーセントが組成物の 10 % 未満であることによって特徴付けられる。一部の例では、抗体は、配列番号 1 を含む H C D R 1、配列番号 2 を含む H C D R 2、配列番号 6 を含む H C D R 3、配列番号 10 を含む L C D R 1、配列番号 11 を含む L C D R 2、及び配列番号 12 を含む L C D R 3 を含み、並びに／又は配列番号 10 4 を含む重鎖可変領域及び配列番号 201 を含む軽鎖可変領域を有する。一部の例では、抗 T L 1 A 抗体は、ヒト I G H V 1-46*02 フレームワーク又は改変されたヒト I G H V 1-46*02 フレームワークと、ヒト I G K V 3-20 フレームワーク又は改変されたヒト I G K V 3-20 フレームワークを含む軽鎖可変フレームワーク領域と、を含み、重鎖可変フレームワーク領域及び軽鎖可変フレームワーク領域は、ヒト I G H V 1-46*02 フレームワーク及びヒト I G K V 3-20 フレームワークから 9 つ未満のアミノ酸改変を集合的に含む。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、少なくとも約 150 mg/mL 超の濃度である場合、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、又は 1 % 未満の高分子量種パーセントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、少なくとも約 160 mg/mL 超の濃度である場合、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、又は 1 % 未満の高分子量種パーセントによっ

て特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、少なくとも約 170 mg / mL 超の濃度である場合、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、又は 1 % 未満の高分子量種パーセントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、少なくとも約 180 mg / mL 超の濃度である場合、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、又は 1 % 未満の高分子量種パーセントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、少なくとも約 190 mg / mL 超の濃度である場合、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、又は 1 % 未満の高分子量種パーセントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、少なくとも約 200 mg / mL 超の濃度である場合、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、又は 1 % 未満の高分子量種パーセントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、少なくとも約 210 mg / mL 超の濃度である場合、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、又は 1 % 未満の高分子量種パーセントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、少なくとも約 220 mg / mL 超の濃度である場合、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、又は 1 % 未満の高分子量種パーセントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、少なくとも約 230 mg / mL 超の濃度である場合、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、又は 1 % 未満の高分子量種パーセントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、少なくとも約 240 mg / mL 超の濃度である場合、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、又は 1 % 未満の高分子量種パーセントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、少なくとも約 250 mg / mL 超の濃度である場合、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、又は 1 % 未満の高分子量種パーセントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体組成物は、約 150 mg / mL ~ 約 250 mg / mL の濃度である場合、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、又は 1 % 未満の高分子量種パーセントによって特徴付けられる。

10

20

30

40

50

【0234】

一部の実施形態では、約 1 mL 以下の総体積中に約 150 mg ~ 約 225 mg の抗 T L 1 A を含む医薬組成物が提供される。組成物は、皮下投与のために製剤化され得る。一部の例では、前記組成物は、約 150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、又は 2000 mg の抗 T L 1 A を含む。総体積は、300 mg 未満の抗 T L 1 A の場合、約 1.0、0.9、又は 0.8 mL 未満であり得る。総体積は、300 mg 未満の抗 T L 1 A の場合、少なくとも約 0.5 mL 未満であり得る。総体積は、約 0.5 mL ~ 約 3 mL、約 0.5 mL ~ 約 2.9 mL、約 0.5 mL ~ 約 2.8 mL、約 0.5 mL ~ 約 2.7 mL、約 0.5 mL ~ 約 2.6 mL、約 0.5 mL ~ 約 2.5 mL、約 0.5 mL ~ 約 2.4 mL、約 0.5 mL ~ 約 2.3 mL、約 0.5 mL ~ 約 2.2 mL、約 0.5 mL ~ 約 2.1 mL、約 0.5 mL ~ 約 2 mL、0.5 mL ~ 約 1.9 mL、0.5 mL ~ 約 1.8 mL、0.5 mL ~ 約 1.7 mL、0.5 mL ~ 約 1.6 mL、約 0.5 mL ~ 約 1.0 mL、約 0.5 mL ~ 約 0.9 mL、約 0.5 mL ~ 約 0.8 mL、約 0.6 mL ~ 約 3 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.9 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.8 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.7 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.6 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.5 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.4 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.3 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.2 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.1 mL、約 0.6 mL ~ 約 2.0 mL、約 0.6 mL ~ 約 1.9 mL、約 0.6 mL ~ 約 1.8 mL、約 0.6 mL ~ 約 1.7 mL、約 0.6 mL ~ 約 1.6 mL

、約 0.6 mL～約 1.5 mL、約 0.6 mL～約 1.4 mL、約 0.6 mL～約 1.3 mL、約 0.6 mL～約 1.2 mL、約 0.6 mL～約 1.1 mL、約 0.6 mL～約 1.0 mL、約 0.6 mL～約 0.9 mL、約 0.6 mL～約 0.8 mL、約 0.7 mL～約 3 mL、約 0.7 mL～約 2.9 mL、約 0.7 mL～約 2.8 mL、約 0.7 mL～約 2.7 mL、約 0.7 mL～約 2.6 mL、約 0.7 mL～約 2.5 mL、約 0.7 mL～約 2.4 mL、約 0.7 mL～約 2.3 mL、約 0.7 mL～約 2.2 mL、約 0.7 mL～約 2.1 mL、約 0.7 mL～約 2.0 mL、約 0.7 mL～約 1.9 mL、約 0.7 mL～約 1.8 mL、約 0.7 mL～約 1.7 mL、約 0.7 mL～約 1.6 mL、約 0.7 mL～約 1.5 mL、約 0.7 mL～約 1.4 mL、約 0.7 mL～約 1.3 mL、約 0.7 mL～約 1.2 mL、約 0.7 mL～約 1.1 mL、約 0.7 mL～約 1.0 mL、約 0.7 mL～約 0.9 mL、約 0.7 mL～約 0.8 mL、約 3 mL～約 10 mL、約 3 mL～約 9.5 mL、約 3 mL～約 9.0 mL、約 3 mL～約 8.5 mL、約 3 mL～約 8.0 mL、約 3 mL～約 7.5 mL、約 3 mL～約 7.0 mL、約 3 mL～約 6.5 mL、約 3 mL～約 6 mL、約 3 mL～約 5.5 mL、約 3 mL～約 5.0 mL、約 3 mL～約 4.5 mL、約 3 mL～約 4 mL、約 3 mL～約 3.5 mL、約 3.5 mL～約 10 mL、約 3.5 mL～約 9.5 mL、約 3.5 mL～約 9.0 mL、約 3.5 mL～約 8.5 mL、約 3.5 mL～約 8.0 mL、約 3.5 mL～約 7.5 mL、約 3.5 mL～約 7.0 mL、約 3.5 mL～約 6.5 mL、約 3.5 mL～約 6 mL、約 3.5 mL～約 5.5 mL、約 3.5 mL～約 5.0 mL、約 3.5 mL～約 4.5 mL、約 3.5 mL～約 4 mL、約 4.0 mL～約 10 mL、約 4.0 mL～約 9.5 mL、約 4.0 mL～約 9.0 mL、約 4.0 mL～約 8.5 mL、約 4.0 mL～約 8.0 mL、約 4.0 mL～約 7.5 mL、約 4.0 mL～約 7.0 mL、約 4.0 mL～約 6.5 mL、約 4.0 mL～約 6 mL、約 4.0 mL～約 5.5 mL、約 4.0 mL～約 5.0 mL、約 4.0 mL～約 4.5 mL、約 4.5 mL～約 10 mL、約 4.5 mL～約 9.5 mL、約 4.5 mL～約 9.0 mL、約 4.5 mL～約 8.5 mL、約 4.5 mL～約 8.0 mL、約 4.5 mL～約 7.5 mL、約 4.5 mL～約 7.0 mL、約 4.5 mL～約 6.5 mL、約 4.5 mL～約 6 mL、約 4.5 mL～約 5.5 mL、約 4.5 mL～約 5.0 mL、約 5 mL～約 10 mL、約 5 mL～約 9.5 mL、約 5 mL～約 9.0 mL、約 5 mL～約 8.5 mL、約 5 mL～約 8.0 mL、約 5 mL～約 7.5 mL、約 5 mL～約 7.0 mL、約 5 mL～約 6.5 mL、約 5 mL～約 6 mL、約 5 mL～約 5.5 mL、約 5 mL～約 5.0 mL、約 5 mL～約 4.5 mL、約 5 mL～約 4 mL、約 6.0 mL～約 10 mL、約 6.0 mL～約 9.5 mL、約 6.0 mL～約 9.0 mL、約 6.0 mL～約 8.5 mL、約 6.0 mL～約 8.0 mL、約 6.0 mL～約 7.5 mL、約 6.0 mL～約 7.0 mL、約 6.0 mL～約 6.5 mL、約 6.5 mL～約 10 mL、約 6.5 mL～約 9.5 mL、約 6.5 mL～約 9.0 mL、約 6.5 mL～約 8.5 mL、約 6.5 mL～約 8.0 mL、約 6.5 mL～約 7.5 mL、約 6.5 mL～約 7.0 mL、約 7.0 mL～約 10 mL、約 7.0 mL～約 9.5 mL、約 7.0 mL～約 9.0 mL、約 7.0 mL～約 8.5 mL、約 7.0 mL～約 8.0 mL、約 7.0 mL～約 7.5 mL、約 7.5 mL～約 10 mL、約 7.5 mL～約 9.5 mL、約 7.5 mL～約 9.0 mL、約 7.5 mL～約 8.5 mL、約 7.5 mL～約 8.0 mL、約 8.0 mL～約 10 mL、約 8.0 mL～約 9.5 mL、約 8.0 mL～約 9.0 mL、約 8.0 mL～約 8.5 mL、約 8.5 mL～約 10 mL、約 8.5 mL～約 9.5 mL、約 8.5 mL～約 9.0 mL、約 9 mL～約 10 mL、約 9 mL～約 9.5 mL、又は約 9.5 mL～約 10 mL であり得る。一部の実施形態では、抗 T L 1 A の濃度は、約 55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、又は 250 mg /

10

20

30

40

50

mL 以上である。

【0235】

一部の実施形態では、約15mL以下の総体積中に約400mg～約1000mg又は約400mg～約2000mgの抗TL1Aを含む医薬組成物が提供される。組成物は、静脈内投与のために製剤化され得る。組成物は、静脈内投与のための約100～約300、又は約250mLの薬学的に許容可能な溶液（例えば、生理食塩水）に希釈され得る。総体積は、少なくとも約1mL、少なくとも約2mL、少なくとも約2.5mL、少なくとも約3mL、少なくとも約4mL、又は少なくとも約5mL、及び約15mL、14mL、13mL、11mL、又は10mL以下であり得る。例えば、体積は、約1mL～約15mL、約1mL～約14mL、約1mL～約13mL、約1mL～約12mL、約1mL～約11mL、約1mL～約10mL、約1mL～約9mL、約1mL～約8mL、約1mL～約7mL、約1mL～約6mL、約1mL～約5mL、約1mL～約4mL、約1mL～約3mL、約1mL～約2mL、約2mL～約15mL、約2mL～約14mL、約2mL～約13mL、約2mL～約12mL、約2mL～約11mL、約2mL～約10mL、約2mL～約9mL、約2mL～約8mL、約2mL～約7mL、約2mL～約6mL、約2mL～約5mL、約2mL～約4mL、約2mL～約3mL、約3mL～約15mL、約3mL～約14mL、約3mL～約13mL、約3mL～約12mL、約3mL～約11mL、約3mL～約10mL、約3mL～約9mL、約3mL～約8mL、約3mL～約7mL、約3mL～約6mL、約3mL～約5mL、約3mL～約4mL、約4mL～約15mL、約4mL～約14mL、約4mL～約13mL、約4mL～約12mL、約4mL～約11mL、約4mL～約10mL、約4mL～約9mL、約4mL～約8mL、約4mL～約7mL、約4mL～約6mL、約4mL～約5mL、約5mL～約15mL、約5mL～約14mL、約5mL～約13mL、約5mL～約12mL、約5mL～約11mL、約5mL～約10mL、約5mL～約9mL、約5mL～約8mL、約5mL～約7mL、又は約5mL～約6mLであり得る。

10

20

【0236】

非限定的な例示的な賦形剤

特定の実施形態では、抗TL1A抗体を含む医薬組成物は、界面活性剤を含む。界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、イオン性界面活性剤、及び両性界面活性剤、並びにそれらの組み合わせを含む。一部の実施形態では、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤を含む。非イオン性界面活性剤の非限定的な例としては、ポリソルベート、ポリグリセロールアルキルエーテル、グルコシルジアルキルエーテル、クラウンエーテル、エステル連結界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポロキサマー18、Brij、Spans（ソルビタンエステル）、Triton X-100（ポリエチレングリコールp（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）-フェニルエーテル）、ポリオキシエチレン（35）ドデシルエーテル、ポリエチレングリコールヘキサデシルエーテル、ポリオキシエチレン（20）オレイルエーテル、ポリオキシエチレン（9）ラウリルアルコール、ポリエトキシ化（35）ヒマシ油、オクチルフェノキシポリ（エチレンオキシ）エタノール、ポリ（オキシエチレン-コオキシプロピレン）ブロックコポリマー、ポリ（オキシエチレン-コオキシプロピレン）ブロックコポリマー、ポリ（オキシエチレン-コオキシプロピレン）ブロックコポリマー、ポリジメチルシロキサンメチルエトキシレート、p-イソノニルフェノキシポリ（グリシドール）、2, 4, 7, 9-テトラメチル-5-デシン-4, 7-ジオールエトキシレート、ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール-ポリエチレングリコールトリブロックポリマー、及びノニルフェノールエトキシレート、並びにそれらの組み合わせが挙げられる。一部の実施形態では、界面活性剤は、イオン性界面活性剤を含む。イオン性界面活性剤は、陰イオン性及び陽イオン性界面活性剤を含む。陰イオン性界面活性剤の非限定的な例としては、アルキルサルフェート、アルキルエーテルサルフェート、ドクサート、スルホネートフルオロ界面活性剤、アルキルベンゼンスルホネート、アルキルアリアルエーテルホスフェート、アルキルエーテルホスフェート、アルキルカルボキシレート、及びジオクチルスルホスクシネートナトリウム、並びに

30

40

50

10

20

30

40

一部の実施形態では、界面活性剤は、組成物の約0.001~0.1% v/vの濃度で組成物中に存在する。例えば、界面活性剤は、組成物の約0.005%~約0.05%、約0.01%~約0.05%、約0.005%~約0.04%、約0.01%~約0.04%、約0.005%~約0.03%、約0.01%~約0.03%、約0.005%~約0.02%、又は約0.01%~約0.02% v/vの濃度で存在する。例示的な実施形態では、界面活性剤は、組成物の約0.01%~約0.05%、又は約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、又は約0.05% v/vを構成する。更なる実施形態として、界面活性剤は、組成物中に、約0.01%~約0.05%、又は約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、又は約0.05%のポリソルベートを含む。例えば、組成物の一部の実施形態では、約0.01%~0.02%、又は約0.01%若しくは約0.02%のポリソルベートを含む。本明細書に提供される組成物の一実施形態では、組成物は、組成物の約0.01%~約0.05%、又は約0.005%、約0.006%、約0.007%、約0.008%、約0.009%、約0.01%、約0.011%、約0.012%、約0.013%、約0.014%、約0.015%、約0.016%、約0.017%、約0.018%、約0.019%、約0.02%、約0.021%、約0.022%、約0.023%、約0.024%、約0.025%、約0.026%、約0.027%、約0.028%、約0.029%、又は約0.03% v/vの濃度でポリソルベート-20を含む。本明細書で提供する組成物の一実施形態では、組成物は、組成物の約0.02% v/vの濃度でポリソルベート-20を含む。本明細書に提供される組成物の一実施形態では、組成物は、組成物の約0.01%~約0.05%、又は約0.005%、約0.006%、約0.007%、約0.008%、約0.009%、約0.01%、約0.011%、約0.012%、約0.013%、約0.014%、約0.015%、約0.016%、約0.017%、約0.018%、約0.019%、約0.02%、約0.021%、約0.022%、約0.023%、約0.024%、約0.025%、約0.026%、約0.027%、約0.028%、約0.029%、又は約0.03% v/vの濃度でポリソルベート-60を含む。本明細書で提供する組成物の一実施形態では、組成物は、組成物の約0.02% v/vの濃度でポリソルベート-60を含む。本明細書に提供される組成物の一実施形態では、組成物は、組成物の約0.01%~約0.05%、又は約0.005%、約0.006%、約0.007%、約0.008%、約0.009%、約0.01%、約0.011%、約0.012%、約0.013%、約0.014%、約0.015%、約0.016%、約0.017%、約0.018%、約0.019%、約0.02%、約0.021%、約0.022%、約0.023%、約0.024%、約0.025%、約0.026%、約0.027%、約0.028%、約0.029%、又は約0.03% v/vの濃度でポリソルベート-60を含む。

． 0 1 3 %、約 0 ． 0 1 4 %、約 0 ． 0 1 5 %、約 0 ． 0 1 6 %、約 0 ． 0 1 7 %、約 0 ． 0 1 8 %、約 0 ． 0 1 9 %、約 0 ． 0 2 %、約 0 ． 0 2 1 %、約 0 ． 0 2 2 %、約 0 ． 0 2 3 %、約 0 ． 0 2 4 %、約 0 ． 0 2 5 %、約 0 ． 0 2 6 %、約 0 ． 0 2 7 %、約 0 ． 0 2 8 %、約 0 ． 0 2 9 %、又は約 0 ． 0 3 % v / v の濃度でポリソルベート－80を含む。本明細書で提供する組成物の一実施形態では、組成物は、組成物の約 0 ． 0 2 % v / v の濃度でポリソルベート－80を含む。

【 0 2 4 0 】

ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体を含む医薬組成物は、安定剤を含む。安定剤は、糖、ポリオール、アミノ酸、ポリマー、及びシクロデキストリン（例えば、H P - b - C D）、並びにそれらの組み合わせを含む。一部の実施形態では、安定剤は、糖を含む。糖の非限定的な例としては、スクロース、グルコース、トレハロース、マルトース、及びラクトース、並びにそれらの組み合わせが挙げられる。一部の実施形態では、安定剤は、ポリオールを含む。ポリオールの非限定的な例としては、マンニトール、ソルビトール、ラフィノース、及びグリセロール、並びにそれらの組み合わせが挙げられる。例示的な実施形態では、安定剤は、スクロースなどの糖を含む。一部の実施形態では、糖は、スクロースを含むか、又はそれからなる。一部の実施形態では、安定剤は、アミノ酸を含む。一部の実施形態では、アミノ酸は、グリシンを含むか、又はそれからなる。一部の実施形態では、アミノ酸は、グリシンを含むか、又はそれからなる。一部の実施形態では、安定剤は、糖及びアミノ酸の両方を含む。一部の実施形態では、安定剤は、スクロース及びグリシンの両方を含む。

【 0 2 4 1 】

一部の実施形態では、安定剤は、約 5 0 m M ~ 約 3 0 0 m M の濃度で組成物中に存在する。例えば、安定剤は、約 5 0 m M ~ 約 3 0 0 m M、約 5 0 m M ~ 約 2 9 0 m M、約 5 0 m M ~ 約 2 8 0 m M、約 5 0 m M ~ 約 2 7 0 m M、約 5 0 m M ~ 約 2 6 0 m M、約 5 0 m M ~ 約 2 5 0 m M、約 5 0 m M ~ 約 2 4 0 m M、約 5 0 m M ~ 約 2 2 0 m M、約 5 0 m M ~ 約 2 0 0 m M、約 7 5 m M ~ 約 3 0 0 m M、約 7 5 m M ~ 約 2 9 0 m M、約 7 5 m M ~ 約 2 8 0 m M、約 7 5 m M ~ 約 2 7 0 m M、約 7 5 m M ~ 約 2 6 0 m M、約 7 5 m M ~ 約 2 5 0 m M、約 7 5 m M ~ 約 2 4 0 m M、約 7 5 m M ~ 約 2 2 0 m M、約 7 5 m M ~ 約 2 0 0 m M、約 1 0 0 m M ~ 約 3 0 0 m M、約 1 0 0 m M ~ 約 2 9 0 m M、約 1 0 0 m M ~ 約 2 8 0 m M、約 1 0 0 m M ~ 約 2 7 0 m M、約 1 0 0 m M ~ 約 2 6 0 m M、約 1 0 0 m M ~ 約 2 5 0 m M、約 1 0 0 m M ~ 約 2 4 0 m M、約 1 0 0 m M ~ 約 2 2 0 m M、約 1 0 0 m M ~ 約 2 0 0 m M、約 1 2 5 m M ~ 約 3 0 0 m M、約 1 2 5 m M ~ 約 2 9 0 m M、約 1 2 5 m M ~ 約 2 8 0 m M、約 1 2 5 m M ~ 約 2 7 0 m M、約 1 2 5 m M ~ 約 2 6 0 m M、約 1 2 5 m M ~ 約 2 5 0 m M、約 1 2 5 m M ~ 約 2 4 0 m M、約 1 2 5 m M ~ 約 2 2 0 m M、約 1 2 5 m M ~ 約 2 0 0 m M、約 1 5 0 m M ~ 約 3 0 0 m M、約 1 5 0 m M ~ 約 2 9 0 m M、約 1 5 0 m M ~ 約 2 8 0 m M、約 1 5 0 m M ~ 約 2 7 0 m M、約 1 5 0 m M ~ 約 2 6 0 m M、約 1 5 0 m M ~ 約 2 5 0 m M、約 1 5 0 m M ~ 約 2 4 0 m M、約 1 5 0 m M ~ 約 2 2 0 m M、約 1 5 0 m M ~ 約 2 0 0 m M、約 1 7 5 m M ~ 約 3 0 0 m M、約 1 7 5 m M ~ 約 2 9 0 m M、約 1 7 5 m M ~ 約 2 8 0 m M、約 1 7 5 m M ~ 約 2 7 0 m M、約 1 7 5 m M ~ 約 2 6 0 m M、約 1 7 5 m M ~ 約 2 5 0 m M、約 1 7 5 m M ~ 約 2 4 0 m M、約 1 7 5 m M ~ 約 2 2 0 m M、約 1 7 5 m M ~ 約 2 0 0 m M、約 2 0 0 m M ~ 約 3 0 0 m M、約 2 0 0 m M ~ 約 2 9 0 m M、約 2 0 0 m M ~ 約 2 8 0 m M、約 2 0 0 m M ~ 約 2 7 0 m M、約 2 0 0 m M ~ 約 2 6 0 m M、約 2 0 0 m M ~ 約 2 5 0 m M、約 2 0 0 m M ~ 約 2 4 0 m M、又は約 2 0 0 m M ~ 約 2 2 0 m M の濃度で存在する。例示的な実施形態では、安定剤は、約 1 5 0 m M ~ 約 2 7 0 m M、又は約 1 5 0、1 6 0、1 7 0、1 8 0、1 9 0、2 0 0、2 1 0、2 2 0、2 3 0、2 4 0、2 5 0、2 6 0、又は 2 7 0 m M の安定剤の濃度で存在する。更なる実施形態として、組成物は、約 1 5 0 m M ~ 約 2 7 0 m M、又は約 6 0、6 5、7 0、7 5、8 0、8 5、9 0、9 5、1 0 0、1 0 5、1 1 0、1 1 5、1 2 0、1 2 5、1 3 0、1 3 5、1 4 0、1 4 5、1 5 0、1 6 0、1 7 0、1 8 0、1 9 0、2 0 0、2 1 0、2 2 0、2 3 0、2 4 0、2 5 0、2 6 0、又は 2

70 mMのスクロース、例えば、約220～240 mM、又は約220、約230、又は約240 mMのスクロースを含む。更に別の実施形態では、組成物は、約50 mM～約150 mM、又は約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150 mMのグリシン、例えば、75～100 mM、又は約80、約85、又は約90 mMのグリシンを含む。更に別の実施形態では、組成物は、約150 mM～約270 mM、又は約150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、又は270 mMのスクロースを含み、50 mM～約150 mM、又は約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150 mMのグリシンを含む。

10

【0242】

ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体を含む医薬組成物は、塩を含む。塩の非限定的な例としては、塩化ナトリウム、グリシン、リジン-塩酸塩、アルギニン-塩酸塩、アルギニングルタミン酸塩、塩化カリウム、塩化マグネシウム、若しくは塩化カルシウム、又はそれらの組み合わせが挙げられる。一部の実施形態では、塩は、塩化ナトリウムを含む。一部の実施形態では、塩は、リジン-HClを含む。

【0243】

一部の実施形態では、塩は、約10 mM～約150 mMの濃度で組成物中に存在する。例えば、塩は、約10 mM～約150 mM、約10 mM～約140 mM、約10 mM～約130 mM、約10 mM～約120 mM、約10 mM～約110 mM、約10 mM～約100 mM、約10 mM～約90 mM、約10 mM～約80 mM、約10 mM～約70 mM、約10 mM～約60 mM、約10 mM～約50 mM、約10 mM～約40 mM、約10 mM～約30 mM、約20 mM～約150 mM、約20 mM～約140 mM、約20 mM～約130 mM、約20 mM～約120 mM、約20 mM～約110 mM、約20 mM～約100 mM、約20 mM～約90 mM、約20 mM～約80 mM、約20 mM～約70 mM、約20 mM～約60 mM、約20 mM～約50 mM、約20 mM～約40 mM、約20 mM～約30 mM、約30 mM～約150 mM、約30 mM～約140 mM、約30 mM～約130 mM、約30 mM～約120 mM、約30 mM～約110 mM、約30 mM～約100 mM、約30 mM～約90 mM、約30 mM～約80 mM、約30 mM～約70 mM、約30 mM～約60 mM、約30 mM～約50 mM、約30 mM～約40 mM、約40 mM～約150 mM、約40 mM～約140 mM、約40 mM～約130 mM、約40 mM～約120 mM、約40 mM～約110 mM、約40 mM～約100 mM、約40 mM～約90 mM、約40 mM～約80 mM、約40 mM～約70 mM、約40 mM～約60 mM、又は約40 mM～約50 mMの濃度で存在する。例示的な実施形態では、塩は、約25 mM～約130 mMの濃度で存在する。更なる実施形態として、組成物は、約40 mM～約130 mMのNaClを含む。例えば、組成物は、約40 mMのNaClを含む。一部の実施形態では、組成物は、約10 mM、約15 mM、約20 mM、約25 mM、約30 mM、約35 mM、約40 mM、約45 mM、約50 mM、約55 mM、約60 mM、約65 mM、約70 mM、約75 mM、約80 mM、約85 mM、約90 mM、約95 mM、約100 mM、約105 mM、約110 mM、約115 mM、約120 mM、約125 mM、約130 mM、約135 mM、約140 mM、約145 mM、又は約150 mMのNaClを含む。更なる実施形態として、組成物は、約25 mM～約50 mMのLys-HClを含む。例えば、組成物は、約25 mMのLys-HClを含む。

20

30

40

【0244】

ある特定の実施形態では、抗TL1A抗体を含む医薬組成物は、緩衝剤を含む。緩衝剤の非限定的な例としては、アセテート、ホスフェート、シトレート、グルタメート、スクシネート、グルコネート、ヒスチジン、グリシルグリシン、クエン酸、トリス（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）、及びジエタノールアミン、並びにそれらの組み合わせを含む。例示的な実施形態では、緩衝剤は、アセテートを含む。一部の実施形態では、

50

緩衝剤は、酢酸ナトリウムを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、酢酸を含む。一部の実施形態では、アセテートを含む緩衝剤は、酢酸及び酢酸ナトリウムを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、酢酸カリウムを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、酢酸アルミニウムを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、酢酸アンモニウムを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、ホスフェートを含む。一実施形態では、ホスフェートを含む緩衝剤は、リン酸及びリン酸ナトリウムを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、リン酸及びリン酸カリウムを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、二塩基性リン酸ナトリウム及び一塩基性リン酸ナトリウムを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、リン酸、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、及び／又はリン酸ナトリウムを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、二塩基性リン酸カリウム及び一塩基性リン酸カリウムを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、リン酸、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、及び／又はリン酸カリウムを含む。一部の実施形態では、緩衝剤は、約 5 mM～約 50 mM の濃度で組成物中に存在する。例えば、緩衝剤は、約 5 mM～約 50 mM、約 5 mM～約 40 mM、約 5 mM～約 30 mM、約 5 mM～約 20 mM、約 5 mM～約 10 mM、約 10 mM～約 50 mM、約 10 mM～約 40 mM、約 10 mM～約 30 mM、又は約 10 mM～約 20 mM の濃度で存在する。非限定的な例として、緩衝剤は、約 10 mM～約 20 mM、又は約 20 mM の濃度で存在する。更なる例示的な実施形態として、組成物は、約 10 mM～約 20 mM、又は約 10 mM 若しくは約 20 mM のアセテートを含む。更なる実施形態では、組成物は、約 10 mM～約 20 mM、又は約 10 mM 若しくは約 20 mM のホスフェートを含む。

10

20

【0245】

ある特定の実施形態では、抗 T L 1 A 抗体を含む医薬組成物は、4.0～8.0 の pH を有する。例えば、pH は、約 4.5～約 8.0、約 4.5～約 7.8、約 4.5～約 7.6、約 4.5～約 7.4、約 4.5～約 7.2、約 4.5～約 7.0、約 4.5～約 6.8、約 4.5～約 6.6、約 4.5～約 6.4、約 4.5～約 6.2、約 4.5～約 6.0、約 4.5～約 5.8、約 4.5～約 5.6、約 4.5～約 5.4、約 4.5～約 5.2、又は約 4.5～約 5.0 である。一部の実施形態では、pH は、約 4.5～約 6.0、約 4.5～約 5.9、約 4.5～約 5.8、約 4.5～約 5.7、又は約 4.5～約 5.6 である。例示的な実施形態では、pH は、約 4.5～約 5.5、又は約 4.5～約 5.4、約 4.5～約 5.3、約 4.5～約 5.2、約 4.5～約 5.1、約 4.5～約 5.0、約 4.6～約 5.5、約 4.6～約 5.4、約 4.6～約 5.3、約 4.6～約 5.2、約 4.6～約 5.1、約 4.6～約 5.0、約 4.7～約 5.5、約 4.7～約 5.4、約 4.7～約 5.3、約 4.7～約 5.2、約 4.7～約 5.1、約 4.7～約 5.0、約 4.8～約 5.5、約 4.8～約 5.4、約 4.8～約 5.3、約 4.8～約 5.2、約 4.8～約 5.1、約 4.8～約 5.0、約 4.9～約 5.5、約 4.9～約 5.4、約 4.9～約 5.3、約 4.9～約 5.2、約 4.9～約 5.1、約 4.9～約 5.0、約 5.0～約 5.5、約 5.0～約 5.4、約 5.0～約 5.3、約 5.0～約 5.2、約 5.0～約 5.1、約 5.1～約 5.5、約 5.1～約 5.4、約 5.1～約 5.3、約 5.1～約 5.2、約 5.2～約 5.5、約 5.2～約 5.4、約 5.2～約 5.3、約 5.3～約 5.5、約 5.3～約 5.4、又は約 5.4～約 5.5 である。pH は、約 4.5～約 5.5、又は約 4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、又は 5.5 であり得る。一例として、pH は、約 5.3 である。非限定的な例では、組成物は、約 4.5～約 5.5、又は約 5.3 の pH を有する酢酸緩衝液を含む。certtrain の実施形態では、pH は、約 6.0～約 7.0、約 6.0～約 6.9、約 6.0～約 6.8、約 6.0～約 6.7、約 6.0～約 6.6、約 6.0～約 6.5、約 6.0～約 6.4、約 6.0～約 6.3、約 6.0～約 6.2、約 6.0～約 6.1、約 6.1～約 7.0、約 6.1～約 6.9、約 6.1～約 6.8、約 6.1～約 6.7、約 6.1～約 6.6、約 6.1～約 6.5、約 6.1～約 6.4、約 6.1～約 6.3、約 6.1～約 6.2、約 6.2～約 7.0、約 6.2～約 6.9、約 6.2～約 6.8、約 6.2～約 6.7、約 6.2～約 6.6、約 6.2～約 6.5、約 6.

30

40

50

2～約6.4、約6.2～約6.3、約6.3～約7.0、約6.3～約6.9、約6.3～約6.8、約6.3～約6.7、約6.3～約6.6、約6.3～約6.5、約6.3～約6.4、約6.4～約7.0、約6.4～約6.9、約6.4～約6.8、約6.4～約6.7、約6.4～約6.6、約6.4～約6.5、約6.5～約7.0、約6.5～約6.9、約6.5～約6.8、約6.5～約6.7、又は約6.5～約6.6である。PHは、約6.0～約7.0、又は約6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、又は7.0であり得る。一例として、pHは、約6.5である。非限定的な例では、組成物は、約6.0～約7.0、又は約6.5のpHを有するリン酸緩衝液を含む。

【0246】

一部の実施形態では、抗TL1A抗体を含む医薬組成物は、以下、界面活性剤、安定剤、塩、及び緩衝剤のうちの1つ以上を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、界面活性剤及び安定剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、界面活性剤及び塩を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、界面活性剤及び緩衝剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、安定剤及び塩を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、安定剤及び緩衝剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、塩及び緩衝剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、界面活性剤、安定剤、及び塩を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、界面活性剤、塩、及び緩衝剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、界面活性剤、安定剤、及び緩衝剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、安定剤、塩、及び緩衝剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、界面活性剤、安定剤、塩、及び緩衝剤を含む。

【0247】

非限定的な例の医薬組成物は、非イオン性界面活性剤、糖、塩、及び緩衝剤を含む。例えば、組成物は、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート-20）、スクロース、リジン-HCl又は塩化ナトリウム、及び酢酸緩衝液を含む。組成物のpHは、約4.5～約5.5、又は約5.0～約5.5であり得る。例示的な実施形態では、組成物は、pH4.5～5.5の約10～20mMのアセテート、150～270mMのスクロース、25～50mMのLys-HCl、及び0.01%～0.05% v/vのポリソルベート-20を含む。例えば、組成物は、pH5.3の約20mMのアセテート、約240mMのスクロース、約25mMのリジン-HCl、及び約0.02%のポリソルベート-20を含む。別の例示的な実施形態として、組成物は、pH4.5～5.5の約10～20mMのアセテート、150～270mMのスクロース、50～130mMのNaCl、及び0.01%～0.05% v/vのポリソルベート-20を含む。例えば、組成物は、pH5.3の約20mMのアセテート、220mMのスクロース、40mMのNaCl、及び0.02%のポリソルベート-20を含む。

【0248】

一部の実施形態では、組成物は、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート-20）、スクロース、塩化ナトリウム、及び酢酸緩衝液を含む。組成物のpHは、約4.5～約5.5、又は約5.0～約5.5であり得る。例示的な実施形態では、組成物は、pH4.5～5.5の約10～20mMのアセテート、150～270mMのスクロース、及び0.01%～0.05% v/vのポリソルベート-20を含む。例えば、組成物は、pH5.3の約20mMのアセテート、約220mMのスクロース、及び約0.02%のポリソルベート-20を含む。別の例示的な実施形態として、組成物は、pH4.5～5.5の約10～20mMのアセテート、150～270mMのスクロース、50～130mMのNaCl、及び0.01%～0.05% v/vのポリソルベート-20を含む。例えば、組成物は、pH5.3の約20mMのアセテート、220mMのスクロース、40mMのNaCl、及び0.02%のポリソルベート-20を含む。

【0249】

一部の実施形態では、組成物は、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート-20）、スクロース、グリシン、塩化ナトリウム、及びリン酸緩衝液を含む。ある特定の実施形態

では、組成物は、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート-20）、スクロース、グリシン、及びリン酸緩衝液を含む。一部の実施形態では、組成物は、ポリソルベート-20、スクロース、グリシン、及びリン酸緩衝液を含む。組成物のpHは、約6.0~約7.0、又は約6.5~約7.0であり得る。例示的な実施形態では、組成物は、pH6.0~7.0の約10~20mMのホスフェート、75~100mMのグリシン、100~270mMのスクロース、及び0.01%~0.05% v/vのポリソルベート-20を含む。例えば、組成物は、pH6.5の約20mMのホスフェート、約85mMのグリシン、約146mMのスクロース、及び約0.02%のポリソルベート-20を含む。別の例示的な実施形態として、組成物は、pH6.0~7.0の約10~20mMのホスフェート、75~100mMのグリシン、2%~8% (w/v)のスクロース、及び0.01%~0.05% v/vのポリソルベート-20を含む。例えば、組成物は、pH6.5の約20mMのホスフェート、5% (w/v)のスクロース、85mMのグリシン、及び0.02%のポリソルベート-20を含む。

10

20

30

40

50

【0250】

一実施形態では、本明細書において、pH5.3で、約200mg/mLでの濃度の本明細書に提供される抗TL1A抗体、20mMの酢酸ナトリウム、220mMのスクロース、40mMのNaCl、及び0.02%ポリソルベート-20を含む組成物が提供される。別の実施形態では、本明細書において、pH5.3で、約100mg/mLでの濃度の本明細書に提供される抗TL1A抗体、20mMの酢酸ナトリウム、220mMのスクロース、40mMのNaCl、及び0.02%ポリソルベート-20を含む組成物が提供される。別実施形態では、本明細書において、pH5.3で、約60mg/mLの濃度の本明細書に提供される抗TL1A抗体、20mMのリン酸ナトリウム、5%のスクロース、85mMのグリシン、及び0.02%ポリソルベート-20を含む組成物が提供される。一実施形態では、本明細書において、pH5.3で、本明細書に記載の濃度での本明細書に提供される抗TL1A抗体、20mMの酢酸ナトリウム、220mMのスクロース、40mMのNaCl、及び0.02%ポリソルベート-20を含む組成物が提供される。別の実施形態では、本明細書において、pH5.3で、本明細書に記載の濃度での本明細書に提供される抗TL1A抗体、20mMの酢酸ナトリウム、220mMのスクロース、40mMのNaCl、及び0.02%ポリソルベート-20を含む組成物が提供される。別実施形態では、本明細書において、pH5.3で、本明細書に記載の濃度での本明細書に提供される抗TL1A抗体、20mMのリン酸ナトリウム、5%のスクロース、85mMのグリシン、及び0.02%ポリソルベート-20を含む組成物が提供される。一実施形態では、本明細書において、pH5.3で、約150mg/mL~250mg/mLでの濃度の本明細書に提供される抗TL1A抗体、20mMの酢酸ナトリウム、220mMのスクロース、40mMのNaCl、及び0.02%ポリソルベート-20を含む組成物が提供される。別の実施形態では、本明細書において、pH5.3で、約100mg/mL~200mg/mLでの濃度の本明細書に提供される抗TL1A抗体、20mMの酢酸ナトリウム、220mMのスクロース、40mMのNaCl、及び0.02%ポリソルベート-20を含む組成物が提供される。別実施形態では、本明細書において、pH5.3で、約50mg/mL~100mg/mLの濃度での本明細書に提供される抗TL1A抗体、20mMのリン酸ナトリウム、5%のスクロース、85mMのグリシン、及び0.02%ポリソルベート-20を含む組成物が提供される。

【0251】

本セクション（セクション4.5）、例えば、前述の段落のもの）を含む本明細書に提供される組成物の様々な実施形態について、例示的なCDR、フレームワーク配列、定常領域配列、Fc変異、可変領域、Fc領域、及び他の特性を有する実施形態を含む、抗TL1A抗体の更なる実施形態が、セクション4.2に更に提供され、抗TL1A抗体をスクリーニング、試験、及び検証するためのアッセイが、セクション4.3に提供され、抗TL1A抗体を生成、改良、変異、クローニング、発現、及び単離するための方法が、セクション4.4に提供され、組成物を使用するための方法が、セクション4.6に記載及

び提供され、医薬組成物を使用するための様々な用量又は投与レジメンが、セクション 4.6 及び本セクション（セクション 4.5）に提供され、抗 T L 1 A 抗体についての更なる特異的で検証された実施形態及びそれを使用する方法が、セクション 5 に提供される。したがって、本開示は、抗 T L 1 A 抗体、そのような抗 T L 1 A 抗体の医薬組成物、そのような抗 T L 1 A 抗体の医薬組成物を使用するための用量又は投与レジメン、抗 T L 1 A 抗体を生成する方法、抗 T L 1 A 抗体をアッセイする方法、及び治療のために抗 T L 1 A 抗体を使用する方法の様々な組み合わせを提供する。

【0252】

4.6 治療方法

T L 1 A は、多くの炎症性細胞に対して広範な上流効果を有する炎症促進媒介物質である。T L 1 A はまた、腸線維芽細胞を刺激することによって線維症を直接誘導し得る。

【0253】

本開示は、本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片及びその医薬組成物が、本明細書に記載の抗 T L 1 A 抗体若しくは抗原結合断片又はその医薬組成物を対象に投与することによって、対象における炎症性疾患又は状態を治療する方法において使用され得ることを提供する。より具体的には、本明細書に提供される抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片及びその医薬組成物は、本明細書に記載の抗 T L 1 A 抗体若しくは抗原結合断片又はその医薬組成物を対象に投与することによって、対象における肺炎症及び／又は肺線維症を治療する方法において使用され得る。様々な実施形態では、対象は、全身性硬化症関連間質性肺疾患、特発性肺線維症、ウイルス誘導性肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、及び肺炎からなる群から選択される 1 つ以上の炎症状態を有する。ある特定の実施形態では、対象は、慢性肺障害、特発性間質性肺炎、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺炎、血管炎、間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性気管支炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、ベーチェット病、全身性硬化症関連間質性肺疾患、若しくは嚢胞性線維症、又はそれらの組み合わせを有する。本セクション（セクション 4.6）を含む本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、肺炎症及び／又は肺線維症は、全身性硬化症関連間質性肺疾患、特発性肺線維症、ウイルス誘導性肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、及び肺炎からなる群から選択される 1 つ以上の炎症状態を含むか、又はそれらからなる。本セクション（セクション 4.6）を含む本明細書に提供される方法のある特定の実施形態では、肺炎症及び／又は肺線維症は、慢性肺障害、特発性間質性肺炎、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺炎、血管炎、間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性気管支炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、ベーチェット病、全身性硬化症関連間質性肺疾患、若しくは嚢胞性線維症、又はそれらの組み合わせを含むか、又はそれらからなる。

【0254】

一態様では、本明細書において、対象において単量体 T L 1 A 及び三量体 T L 1 A を中和する方法であって、（a）有効用量の抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を対象に投与することを含み、抗体又は抗原結合断片が、単量体 T L 1 A 及び三量体 T L 1 A の両方に結合し、抗体又は抗原結合断片が、T L 1 A と D R 3 との相互作用を遮断する、方法が提供される。特定の実施形態では、対象は、肺炎症及び／又は肺線維症を有する。一部の実施形態では、対象の疾患組織における T L 1 A の濃度は、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満に低下する。

【0255】

T L 1 A の「中和」とは、機能的受容体である D R 3 が、もはや T L 1 A に結合することができない及び／又は T L 1 A とのライゲーションを介したシグナル伝達ができないような方法で、T L 1 A に結合することを指す。このように、D R 3 への T L 1 A 結合を遮断する抗 T L 1 A 抗体も D R 3 を中和する。

【0256】

別の態様では、本明細書において、肺炎症及び／又は肺線維症を有する対象の疾患組織における T L 1 A の濃度を低下させる方法であって、(a) 対象に有効用量の抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を投与し、それによって、対象の疾患組織における T L 1 A の濃度を、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満に低下させることを含む、方法が提供される。

【0257】

更に別の態様では、本明細書において、肺炎症及び／又は肺線維症の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、(a) 抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を対象に投与することを含み、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片が、工程 (a) 後の対象の疾患組織における T L 1 A の濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満であるような有効用量で投与される、方法が提供される。

10

【0258】

更なる態様では、本明細書において、肺炎症及び／又は肺線維症の治療を必要とする対象において、それを行う方法であって、(a) 抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を対象に投与することを含み、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片が、工程 (a) 後の対象の疾患組織における T L 1 A の濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満であるような有効用量で投与される、方法が提供される。

【0259】

本セクション (セクション 4. 6) を含む本明細書に提供される様々な方法の一部の実施形態では、疾患組織は、肺における組織を含むか、又はそれからなる。本セクション (セクション 4. 6) を含む本明細書に提供される様々な方法の一部の実施形態では、疾患組織は、肺における 2、3、4、5、6、7、8 個、又はそれ以上の組織を含むか、又はそれらからなる。本セクション (セクション 4. 6) を含む本明細書に提供される様々な方法の一部の実施形態では、対応する組織又は参照組織は、肺における組織を含むか、又はそれからなる。本セクション (セクション 4. 6) を含む本明細書に提供される様々な方法の一部の実施形態では、対応する組織又は参照組織は、肺における 2、3、4、5、6、7、8 個、又はそれ以上の組織を含むか、又はそれらからなる。

20

【0260】

本セクション (セクション 4. 6) に提供される方法を含む、本明細書に提供される方法において使用される有効用量は、様々な投与レジメンであり得るか、又はそれを含み得る。本セクション (セクション 4. 6) に提供される方法を含む、本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、有効用量は、誘導レジメンを含む。ある特定の実施形態では、有効用量は、誘導レジメンからなる。一部の追加の実施形態では、有効用量は、維持レジメンを含む。ある特定の更なる実施形態では、有効用量は、誘導レジメン及び維持レジメンを含む。一実施形態では、有効用量は、誘導レジメン及び維持レジメンからなる。一部の他の実施形態では、維持レジメンは、以下に更に説明されるように、維持工程において施される。

30

【0261】

本セクション (セクション 4. 6) を含む本明細書に提供される方法は、追加の工程を含み得る。本セクション (セクション 4. 6) で提供される方法を含む、本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、方法は、(c) 対象の疾患組織における T L 1 A を、対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満の濃度で維持することを更に含む。ある特定の実施形態では、対象の疾患組織における T L 1 A は、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の維持レジメンで維持される。一部の特定の実施形態では、対象の疾患組織における T L 1 A は、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の維持レジメンで、工程 (c) において維持される。ある特定の実施形態では、維持レジメンは、誘導レジメンの後に施される。

40

【0262】

50

本開示は、本セクション（セクション４．６）を含む本明細書に提供される方法における誘導レジメン及び維持レジメンが、様々な態様で同一であり得るか、又は異なり得ることを提供する。本セクション（セクション４．６）を含む本明細書に提供される方法の一実施形態では、誘導レジメン及び維持レジメンは、同一である。別の実施形態では、誘導レジメン及び維持レジメンは、異なる。更なる実施形態では、誘導レジメンは、維持レジメンよりも高い用量の抗ＴＬ１Ａ抗体又は抗原結合断片を含む。更に別の実施形態では、誘導レジメンは、維持レジメンよりも１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、９．５、１０、１０．５、１１、１１．５、１２、１２．５、１３、１３．５、１４、１４．５、１５、１５．５、１６、１６．５、１７、１７．５、１８、１８．５、１９、１９．５、２０倍、又はそれ以上の用量の抗ＴＬ１Ａ抗体を含む。

10

【０２６３】

上記及び下記のように、本明細書に提供される様々な方法は、対象の疾患組織におけるＴＬ１Ａの濃度を、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織におけるＴＬ１Ａの濃度未満に低下させ得る。あるいは、本明細書に提供される様々な方法は、対象の疾患組織におけるＴＬ１Ａの濃度を、参照ＴＬ１Ａレベル（例えば、参照濃度）未満に低下させ得る。更に、本明細書に提供される様々な方法は、対象の疾患組織におけるＴＬ１Ａの濃度を、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の参照組織におけるＴＬ１Ａの濃度未満に低下させ得る。上記明から既に明らかであるように、肺炎症及び／又は肺線維症を有する患者の疾患組織は、ＴＬ１Ａを過剰に産生し、これは、肺炎症及び／又は肺線維症を有する患者の原因、表現型、及び／又は症状に寄与する。本明細書に提供される様々な方法は、対象の疾患組織におけるＴＬ１Ａの濃度を、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織におけるＴＬ１Ａの濃度未満に低下させるが、一方で、対象の疾患組織（例えば、疾患組織内のある特定の細胞）は、ＴＬ１Ａを過剰産生している。対象の疾患組織におけるＴＬ１Ａ濃度の、（ｉ）参照ＴＬ１Ａレベル、又は（ｉｉ）肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織若しくは参照組織におけるＴＬ１Ａ濃度未満へのそのような低下は、対象の疾患組織がＴＬ１Ａを過剰産生しながら、カバレッジとも称され得る。例えば、ＴＬ１Ａの１００倍の過剰産生のカバレッジ又はカバーすることは、対象の疾患組織におけるＴＬ１Ａ濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織又は参照組織におけるＴＬ１Ａの濃度未満に低下するが、一方で、疾患組織は、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織又は参照組織と比較して最大１００倍、ＴＬ１Ａを過剰産生することを意味する。

20

30

【０２６４】

したがって、本セクション（セクション４．６）を含む本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大５０、最大５５、最大６０、最大６５、最大７０、最大７５、最大８０、最大８５、最大９０、最大９５、最大１００、最大１０５、最大１１０、最大１１５、最大１２０、最大１２５、最大１３０、最大１３５、最大１４０、最大１４５、最大１５０、最大１５５、最大１６０、最大１６５、最大１７０、最大１７５、最大１８０、最大１８５、最大１９０、最大１９５、最大２００倍、又は最大それ以上のＴＬ１Ａを産生する。ある特定の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、約５０、約５５、約６０、約６５、約７０、約７５、約８０、約８５、約９０、約９５、約１００、約１０５、約１１０、約１１５、約１２０、約１２５、約１３０、約１３５、約１４０、約１４５、約１５０、約１５５、約１６０、約１６５、約１７０、約１７５、約１８０、約１８５、約１９０、約１９５、約２００倍、又は約それ以上のＴＬ１Ａを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、２０～５０、２０～５５、２０～６０、２０～６５、２０～７０、２０～７５、２０～８０、２０～８５、２０～９０、２０～９５、２０～１００、２０～１０５、２０～１１０、２０～１１５、２０～１２０、２０～１２５、２０～１３０、２０～１３５、２０～１４０、２０～１４５、２０～１５０、２０～１５５、２０～１６０、２０

40

50

～165、20～170、20～175、20～180、20～185、20～190、20～195、20～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、30～50、30～55、30～60、30～65、30～70、30～75、30～80、30～85、30～90、30～95、30～100、30～105、30～110、30～115、30～120、30～125、30～130、30～135、30～140、30～145、30～150、30～155、30～160、30～165、30～170、30～175、30～180、30～185、30～190、30～195、30～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、40～50、40～55、40～60、40～65、40～70、40～75、40～80、40～85、40～90、40～95、40～100、40～105、40～110、40～115、40～120、40～125、40～130、40～135、40～140、40～145、40～150、40～155、40～160、40～165、40～170、40～175、40～180、40～185、40～190、40～195、40～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、50～55、50～60、50～65、50～70、50～75、50～80、50～85、50～90、50～95、50～100、50～105、50～110、50～115、50～120、50～125、50～130、50～135、50～140、50～145、50～150、50～155、50～160、50～165、50～170、50～175、50～180、50～185、50～190、50～195、50～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、60～65、60～70、60～75、60～80、60～85、60～90、60～95、60～100、60～105、60～110、60～115、60～120、60～125、60～130、60～135、60～140、60～145、60～150、60～155、60～160、60～165、60～170、60～175、60～180、60～185、60～190、60～195、60～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約50倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約60倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約70倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約80倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約90倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約100倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約110倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約120倍のTL1Aを産生する。更に別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約130倍のTL1Aを産生する。更なる実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約140倍のTL1Aを産生する。一実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約150倍のTL1Aを産生する。別の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約160倍のTL1Aを産生する。更なる実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約170倍のTL1Aを産生する。更に別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約180倍のTL1Aを産生する。一実施形

10

20

30

40

50

態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約190倍のTL1Aを産生する。別の実施形態では、対象における疾患組織は、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約200倍のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中に、本段落に記載のTL1Aを過剰産生する。一部の他の実施形態では、対象における疾患組織は、有効用量を投与する前に、本段落に記載のTL1Aを過剰産生する。ある特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始から1、2、3、4、5、又は6週間以内に、本段落に記載のTL1Aを過剰産生する。記載から明らかなように、疾患組織は、本明細書に記載の倍率過剰産生、タイミング、及び期間の任意の組み合わせを介して、TL1Aを過剰産生し得る。上記からも明らかであるように、本段落における疾患組織におけるTL1Aの低下を本方法で提供することによって、本開示はまた、本明細書に提供される方法が、本段落に記載されるように、有効用量又は誘導レジメンで、倍率過剰産生、タイミング及び／又は期間について、TL1A過剰産生をカバーし得ることも提供する。

10

【0265】

より具体的には、本セクション（セクション4.6）を含む本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大50、最大55、最大60、最大65、最大70、最大75、最大80、最大85、最大90、最大95、最大100、最大105、最大110、最大115、最大120、最大125、最大130、最大135、最大140、最大145、最大150、最大155、最大160、最大165、最大170、最大175、最大180、最大185、最大190、最大195、最大200倍、又は最大それ以上のTL1Aを産生する。ある特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約155、約160、約165、約170、約175、約180、約185、約190、約195、約200倍、又は約それ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、20～50、20～55、20～60、20～65、20～70、20～75、20～80、20～85、20～90、20～95、20～100、20～105、20～110、20～115、20～120、20～125、20～130、20～135、20～140、20～145、20～150、20～155、20～160、20～165、20～170、20～175、20～180、20～185、20～190、20～195、20～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、30～50、30～55、30～60、30～65、30～70、30～75、30～80、30～85、30～90、30～95、30～100、30～105、30～110、30～115、30～120、30～125、30～130、30～135、30～140、30～145、30～150、30～155、30～160、30～165、30～170、30～175、30～180、30～185、30～190、30～195、30～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、40～50、40～55、40～60、40～65、40～70、40～75、40～80、40～85、40～90、40～95、40～100、40～105、40～110、40～115、40～120、40～125、40～130、40～135、40～140、40～145、40～150、40～155、40～160、40～165、40～170、40～175、40～180、40～185、40～190、40～195、40～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、50～55、50～60、50～65、50～70、50～75、50～80、50～85、50～90、50～95、50～100、5

20

30

40

50

0～105、50～110、50～115、50～120、50～125、50～130、50～135、50～140、50～145、50～150、50～155、50～160、50～165、50～170、50～175、50～180、50～185、50～190、50～195、50～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、60～65、60～70、60～75、60～80、60～85、60～90、60～95、60～100、60～105、60～110、60～115、60～120、60～125、60～130、60～135、60～140、60～145、60～150、60～155、60～160、60～165、60～170、60～175、60～180、60～185、60～190、60～195、60～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約50倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約60倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約70倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約80倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約90倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約100倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約110倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約120倍のTL1Aを産生する。更に別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約130倍のTL1Aを産生する。更なる実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約140倍のTL1Aを産生する。一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約150倍のTL1Aを産生する。別の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約160倍のTL1Aを産生する。更なる実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約170倍のTL1Aを産生する。更に別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約180倍のTL1Aを産生する。一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約190倍のTL1Aを産生する。別の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約200倍のTL1Aを産生する。上記から明らかであるように、本段落における疾患組織におけるTL1Aの低下を本方法で提供することによって、本開示はまた、本明細書に提供される方法が、本段落に記載されるように、有効用量又は誘導レジメンで、倍率過剰産生、タイミング及び／又は期間について、TL1A過剰産生をカバーし得ることも提供する。

【0266】

同様に、本セクション（セクション4.6）を含む本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大50、最大55、最大60、最大65、最大70、最大75、最大80、最大85、最大90、最大95、最大100、最大105、最大110、最大115、最大120、最大125、最大130、最大135、最大140、最大145、最大150、最大155、最大160、最大165、最大170、最大175、最大180、

最大185、最大190、最大195、最大200倍、又は最大それ以上の倍率のTL1Aを産生する。ある特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約155、約160、約165、約170、約175、約180、約185、約190、約195、約200倍、又は約それ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、20~50、20~55、20~60、20~65、20~70、20~75、20~80、20~85、20~90、20~95、20~100、20~105、20~110、20~115、20~120、20~125、20~130、20~135、20~140、20~145、20~150、20~155、20~160、20~165、20~170、20~175、20~180、20~185、20~190、20~195、20~200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、30~50、30~55、30~60、30~65、30~70、30~75、30~80、30~85、30~90、30~95、30~100、30~105、30~110、30~115、30~120、30~125、30~130、30~135、30~140、30~145、30~150、30~155、30~160、30~165、30~170、30~175、30~180、30~185、30~190、30~195、30~200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、40~50、40~55、40~60、40~65、40~70、40~75、40~80、40~85、40~90、40~95、40~100、40~105、40~110、40~115、40~120、40~125、40~130、40~135、40~140、40~145、40~150、40~155、40~160、40~165、40~170、40~175、40~180、40~185、40~190、40~195、40~200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、50~55、50~60、50~65、50~70、50~75、50~80、50~85、50~90、50~95、50~100、50~105、50~110、50~115、50~120、50~125、50~130、50~135、50~140、50~145、50~150、50~155、50~160、50~165、50~170、50~175、50~180、50~185、50~190、50~195、50~200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、60~65、60~70、60~75、60~80、60~85、60~90、60~95、60~100、60~105、60~110、60~115、60~120、60~125、60~130、60~135、60~140、60~145、60~150、60~155、60~160、60~165、60~170、60~175、60~180、60~185、60~190、60~195、60~200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。特定の一定実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約50倍のTL1Aを産生する。別の特定の一定実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約60倍のTL1Aを産生する。特定の一定実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約70倍のTL1Aを産生する。別の特定の一定実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約80倍のTL1Aを産生する。特定の一定実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約90倍のTL1Aを産生する。別の特定の一定実施形態では、対象における疾患組織は

10

20

30

40

50

、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 100 倍の T L 1 A を産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 110 倍の T L 1 A を産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 120 倍の T L 1 A を産生する。更に別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 130 倍の T L 1 A を産生する。更なる実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 140 倍の T L 1 A を産生する。一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 150 倍の T L 1 A を産生する。別の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 160 倍の T L 1 A を産生する。更なる実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 170 倍の T L 1 A を産生する。更に別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 180 倍の T L 1 A を産生する。一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 190 倍の T L 1 A を産生する。別の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 200 倍の T L 1 A を産生する。上記から明らかであるように、本段落における疾患組織における T L 1 A の低下を本方法で提供することによって、本開示はまた、本明細書に提供される方法が、本段落に記載されるように、有効用量又は誘導レジメンで、倍率過剰産生、タイミング及び／又は期間について、T L 1 A 過剰産生をカバーし得ることも提供する。

10

20

30

40

50

【0267】

あるいは、本セクション（セクション 4.6）を含む本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の 1、2、3、4、5、又は 6 週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大 50、最大 55、最大 60、最大 65、最大 70、最大 75、最大 80、最大 85、最大 90、最大 95、最大 100、最大 105、最大 110、最大 115、最大 120、最大 125、最大 130、最大 135、最大 140、最大 145、最大 150、最大 155、最大 160、最大 165、最大 170、最大 175、最大 180、最大 185、最大 190、最大 195、最大 200 倍、又は最大それ以上の倍率の T L 1 A を産生する。ある特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の 1、2、3、4、5、又は 6 週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、約 90、約 95、約 100、約 105、約 110、約 115、約 120、約 125、約 130、約 135、約 140、約 145、約 150、約 155、約 160、約 165、約 170、約 175、約 180、約 185、約 190、約 195、約 200 倍、又は約それ以上の T L 1 A を産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の 1、2、3、4、5、又は 6 週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、20～50、20～55、20～60、20～65、20～70、20～75、20～80、20～85、20～90、20～95、20～100、20～105、20～110、20～115、20～120、20～125、20～130、20～135、20～140、20～145、20～150、20～155、20～160、20～165、20～170、20～175、20～180、20～185、20～190、20～195、20～200 倍、又はそれ以上の T L 1 A を産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の 1、2、3、4、5、又は 6 週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、30～50、30～55、30～60、30～65、30～70、30～75、30～80、30～85、30～90、30～95、30～100、30～105、30～110、30～115、30～120、30～125、30～130、30～135、30～140、30～145、30～150、30～155、30～160、30～165、30～170、30～175、30～180、30～185、30～190、30～195、30～200 倍、又はそれ以上の T L 1 A を産生する。

5、30～150、30～155、30～160、30～165、30～170、30～175、30～180、30～185、30～190、30～195、30～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、40～50、40～55、40～60、40～65、40～70、40～75、40～80、40～85、40～90、40～95、40～100、40～105、40～110、40～115、40～120、40～125、40～130、40～135、40～140、40～145、40～150、40～155、40～160、40～165、40～170、40～175、40～180、40～185、40～190、40～195、40～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、50～55、50～60、50～65、50～70、50～75、50～80、50～85、50～90、50～95、50～100、50～105、50～110、50～115、50～120、50～125、50～130、50～135、50～140、50～145、50～150、50～155、50～160、50～165、50～170、50～175、50～180、50～185、50～190、50～195、50～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、60～65、60～70、60～75、60～80、60～85、60～90、60～95、60～100、60～105、60～110、60～115、60～120、60～125、60～130、60～135、60～140、60～145、60～150、60～155、60～160、60～165、60～170、60～175、60～180、60～185、60～190、60～195、60～200倍、又はそれ以上のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約50倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約60倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約70倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約80倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約90倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約100倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約110倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約120倍のTL1Aを産生する。更に別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約130倍のTL1Aを産生する。更なる実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約140倍のTL1Aを産生する。一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約150倍のTL1Aを産生する。別の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開

10

20

30

40

50

始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約160倍のTL1Aを産生する。更なる実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約170倍のTL1Aを産生する。更に別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約180倍のTL1Aを産生する。一実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約190倍のTL1Aを産生する。別の実施形態では、対象における疾患組織は、誘導レジメンの開始の1、2、3、4、5、又は6週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約200倍のTL1Aを産生する。上記から明らかであるように、本段落における疾患組織におけるTL1Aの低下を本方法で提供することによって、本開示はまた、本明細書に提供される方法が、本段落に記載されるように、有効用量又は誘導レジメンで、倍率過剰産生、タイミング及び／又は期間について、TL1A過剰産生をカバーし得ることも提供する。

10

【0268】

誘導レジメンは、対象の疾患組織におけるTL1Aの濃度を低下させるために、抗TL1A抗体又は抗原結合断片の1つ以上の投与を含み得る。本セクション（セクション4.6）を含む本明細書に提供される方法の一実施形態では、誘導レジメンは、抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、約150mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、約200mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。別の実施形態では、誘導レジメンは、約250mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更なる実施形態では、誘導レジメンは、約300mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更に別の実施形態では、誘導レジメンは、約350mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、約400mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。別の実施形態では、誘導レジメンは、約450mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更に別の実施形態では、誘導レジメンは、約500mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、約550mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更に別の実施形態では、誘導レジメンは、約600mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。別の実施形態では、誘導レジメンは、約650mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更なる実施形態では、誘導レジメンは、約700mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、約750mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。別の実施形態では、誘導レジメンは、約800mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、約850mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更なる実施形態では、誘導レジメンは、約900mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、約950mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更に別の実施形態では、誘導レジメンは、約1000mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更に別の実施形態では、誘導レジメンは、約1100mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、約1200mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。別の実施形態では、誘導レジメンは、約1250mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更なる実施形態では、誘導レジメンは、約1300mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更に別の実施形態では、誘導レジメンは、約1400mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更に別の実施形態では

20

30

40

50

、誘導レジメンは、約1500mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、約1600mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。別の実施形態では、誘導レジメンは、約1700mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更なる実施形態では、誘導レジメンは、約1750mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更に別の実施形態では、誘導レジメンは、約1800mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。更に別の実施形態では、誘導レジメンは、約1900mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、約2000mg／用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の単回投与を含む。

10

【0269】

あるいは、誘導レジメンは、抗TL1A抗体又は抗原結合断片の複数回投与を含み得る。一実施形態では、誘導レジメンは、抗TL1A抗体又は抗原結合断片の2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20回、又はそれ以上の投与を含む。別の実施形態では、誘導レジメンは、約2000、1950、1900、1850、1800、1750、1700、1650、1600、1550、1500、1450、1400、1350、1300、1250、1200、1150、1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、200、又は150mg／用量の投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、200～2000、200～1950、200～1900、200～1850、200～1800、200～1750、200～1700、200～1650、200～1600、200～1550、200～1500、200～1450、200～1400、200～1350、200～1300、200～1250、200～1200、200～1150、200～1000、200～950、200～900、200～850、200～800、200～750、200～700、200～650、200～600、200～550、200～500、200～450、200～400、200～350、200～300、又は200～250mg／用量の投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、100～2000、100～1950、100～1900、100～1850、100～1800、100～1750、100～1700、100～1650、100～1600、100～1550、100～1500、100～1450、100～1400、100～1350、100～1300、100～1250、100～1200、100～1150、100～1000、100～950、100～900、100～850、100～800、100～750、100～700、100～650、100～600、100～550、100～500、100～450、100～400、100～350、100～300、又は100～250mg／用量の投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、300～2000、300～1950、300～1900、300～1850、300～1800、300～1750、300～1700、300～1650、300～1600、300～1550、300～1500、300～1450、300～1400、300～1350、300～1300、300～1250、300～1200、300～1150、300～1000、300～950、300～900、300～850、300～800、300～750、300～700、300～650、300～600、300～550、300～500、300～450、300～400、又は300～350mg／用量の投与を含む。更に別の実施形態では、誘導レジメンは、1、2、3、4、5、6、7、又は8週間に1回の投与を含む。更なる実施形態では、誘導レジメンは、最初の2回の投与については1、2、3、又は4週間に1回、次いで、残りの誘導レジメンについては1、2、3、4、5、6、7、又は8週間に1回の投与を含む。一実施形態では、誘導レジメンは、最初の2回の投与については0週目及び2週目、次いで、残りの誘導レジメンについては1、2、3、4、5、6、7、又は8週に1回の投与を含む。別の実施形態では、誘導レジメンの期間は、維持レジメンの期間よりも短い。更なる実施形態では、誘導レジメンは、6、7、8、9、

20

30

40

50

10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20週間、又はそれ以上継続する。本開示は、誘導レジメンが、投与量、投与頻度、投与回数、及び／又は誘導レジメンの期間の任意の組み合わせを含み得ることを更に提供する。したがって、一例として、一部の実施形態では、誘導レジメンは、最初の2回の投与について0週目及び2週目、次いで、誘導レジメンの6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20週間、又はそれ以上の期間での2、3、4、5、6、7、又は8週間に1回の投与について、約2000、1950、1900、1850、1800、1750、1700、1650、1600、1550、1500、1450、1400、1350、1300、1250、1200、1150、1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、又は200mg／用量の投与を含み得る。同様に、一部の実施形態では、誘導レジメンは、誘導レジメンの6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20週間、又はそれ以上の期間、最初の2回の投与についての0週目及び2週目での投与については、2000、1950、1900、1850、1800、1750、1700、1650、1600、1550、1500、1450、1400、1350、1300、1250、1200、1150、1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、又は200mg／用量の投与、次いで、2、3、4、5、6、7、又は8週間に1回の投与については、約1500、1450、1400、1350、1300、1250、1200、1150、1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、200、又は150mg／用量の投与を含み得る。

10

20

30

40

50

【0270】

具体的には、一部の実施形態では、誘導レジメンは、0週目に約1000mg／用量、2週目に約1000mg／用量、6週目に約1000mg／用量、及び10週目に約1000mg／用量の投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、0週目に約500mg／用量、2週目に約500mg／用量、6週目に約500mg／用量、及び10週目に約500mg／用量の投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、0週目に約1000mg／用量、2週目に約1000mg／用量、6週目に約1000mg／用量、及び10週目に約500mg／用量の投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、0週目に約1000mg／用量、2週目に約1000mg／用量、6週目に約500mg／用量、及び10週目に約500mg／用量の投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、0週目に約1000mg／用量、2週目に約500mg／用量、6週目に約500mg／用量、及び10週目に約500mg／用量の投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、0週目に約750mg／用量、2週目に約750mg／用量、6週目に約750mg／用量、及び10週目に約750mg／用量の投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、0週目に約500mg／用量、2週目に約500mg／用量、6週目に約500mg／用量、及び10週目に約500mg／用量の投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、0週目に約750mg／用量、2週目に約750mg／用量、6週目に約750mg／用量、及び10週目に約500mg／用量の投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、0週目に約750mg／用量、2週目に約750mg／用量、6週目に約500mg／用量、及び10週目に約500mg／用量の投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、0週目に約1500mg／用量、2週目に約1500mg／用量、6週目に約1500mg／用量、及び10週目に約1500mg／用量の投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、0週目に約500mg／用量、2週目に約500mg／用量、6週目に約500mg／用量、及び10週目に約500mg／用量の投与を含む。一部の実施形態では、誘導レジメンは、0週目に約1500mg／用量、2週目に約1500mg／用量、6週目に約1500mg／用量、

1 A レベル又は (i i) 肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織又は参照組織における T L 1 A の濃度未満に低下するが、一方で、対象の疾患組織（例えば、疾患組織におけるある特定の細胞）は、T L 1 A を過剰産生する。したがって、疾患組織における T L 1 A の低下は、維持レジメンのありとあらゆる時間に、又はその間に維持され得、一方で、対象の疾患組織（例えば、疾患組織におけるある特定の細胞）は、様々なレベルの過剰生産で T L 1 A を過剰生産する。本セクション（セクション 4 . 6）を含む本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大 1 0、最大 1 5、最大 2 0、最大 2 5、最大 3 0、最大 3 5、最大 4 0、最大 4 5、最大 5 0、最大 5 5、最大 6 0、最大 6 5、最大 7 0、最大 7 5、最大 8 0、最大 8 5、最大 9 0、最大 9 5、最大 1 0 0 倍、又は最大それ以上の T L 1 A を産生する。ある特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、約 1 0、約 1 5、約 2 0、約 2 5、約 3 0、約 3 5、約 4 0、約 4 5、約 5 0、約 5 0、約 5 5、約 6 0、約 6 5、約 7 0、約 7 5、約 8 0、約 8 5、約 9 0、約 9 5、約 1 0 0 倍、又は約それ以上の T L 1 A を産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、1 0 ~ 1 5、1 0 ~ 2 0、1 0 ~ 2 5、1 0 ~ 3 0、1 0 ~ 3 5、1 0 ~ 4 0、1 0 ~ 4 5、1 0 ~ 5 0、1 0 ~ 5 0、1 0 ~ 5 5、1 0 ~ 6 0、1 0 ~ 6 5、1 0 ~ 7 0、1 0 ~ 7 5、1 0 ~ 8 0、1 0 ~ 8 5、1 0 ~ 9 0、1 0 ~ 9 5、1 0 ~ 1 0 0 倍の T L 1 A を産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、2 0 ~ 2 5、2 0 ~ 3 0、2 0 ~ 3 5、2 0 ~ 4 0、2 0 ~ 4 5、2 0 ~ 5 0、2 0 ~ 5 0、2 0 ~ 5 5、2 0 ~ 6 0、2 0 ~ 6 5、2 0 ~ 7 0、2 0 ~ 7 5、2 0 ~ 8 0、2 0 ~ 8 5、2 0 ~ 9 0、2 0 ~ 9 5、2 0 ~ 1 0 0 倍の T L 1 A を産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、3 0 ~ 3 5、3 0 ~ 4 0、3 0 ~ 4 5、3 0 ~ 5 0、3 0 ~ 5 0、3 0 ~ 5 5、3 0 ~ 6 0、3 0 ~ 6 5、3 0 ~ 7 0、3 0 ~ 7 5、3 0 ~ 8 0、3 0 ~ 8 5、3 0 ~ 9 0、3 0 ~ 9 5、3 0 ~ 1 0 0 倍の T L 1 A を産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、4 0 ~ 4 5、4 0 ~ 5 0、4 0 ~ 5 0、4 0 ~ 5 5、4 0 ~ 6 0、4 0 ~ 6 5、4 0 ~ 7 0、4 0 ~ 7 5、4 0 ~ 8 0、4 0 ~ 8 5、4 0 ~ 9 0、4 0 ~ 9 5、4 0 ~ 1 0 0 倍の T L 1 A を産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、5 0 ~ 5 5、5 0 ~ 6 0、5 0 ~ 6 5、5 0 ~ 7 0、5 0 ~ 7 5、5 0 ~ 8 0、5 0 ~ 8 5、5 0 ~ 9 0、5 0 ~ 9 5、5 0 ~ 1 0 0 倍の T L 1 A を産生する。一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 1 0 倍の T L 1 A を産生する。別の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 2 0 倍の T L 1 A を産生する。別の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 3 0 倍の T L 1 A を産生する。別の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 4 0 倍の T L 1 A を産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 5 0 倍の T L 1 A を産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 6 0 倍の T L 1 A を産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 7 0 倍の T L 1 A を産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 8 0 倍の T L 1 A を産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約 9 0 倍の T L 1 A を産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して

10

20

30

40

50

、最大又は約100倍のTL1Aを産生する。一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約110倍のTL1Aを産生する。別の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン中、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約120倍のTL1Aを産生する。上記から明らかであるように、本段落における疾患組織におけるTL1Aの低下を本方法で提供することによって、本開示はまた、本明細書に提供される方法が、本段落に記載されるように、有効用量又は維持レジメンで、倍率過剰産生、タイミング及び／又は期間について、TL1A過剰産生をカバーし得ることも提供する。

【0275】

同様に、本セクション（セクション4.6）を含む本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大10、最大15、最大20、最大25、最大30、最大35、最大40、最大45、最大50、最大55、最大60、最大65、最大70、最大75、最大80、最大85、最大90、最大95、最大100倍、又は最大それ以上のTL1Aを産生する。ある特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100倍、又は約それ以上のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、10～15、10～20、10～25、10～30、10～35、10～40、10～45、10～50、10～50、10～55、10～60、10～65、10～70、10～75、10～80、10～85、10～90、10～95、10～100倍のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、20～25、20～30、20～35、20～40、20～45、20～50、20～50、20～55、20～60、20～65、20～70、20～75、20～80、20～85、20～90、20～95、20～100倍のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、30～35、30～40、30～45、30～50、30～50、30～55、30～60、30～65、30～70、30～75、30～80、30～85、30～90、30～95、30～100倍のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、40～45、40～50、40～50、40～55、40～60、40～65、40～70、40～75、40～80、40～85、40～90、40～95、40～100倍のTL1Aを産生する。一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、50～55、50～60、50～65、50～70、50～75、50～80、50～85、50～90、50～95、50～100倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約10倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約20倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約30倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約40倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約50倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約60倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約70倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン

10

20

30

40

50

前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約80倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約90倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約100倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約110倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメン前に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約120倍のTL1Aを産生する。上記から明らかであるように、本段落における疾患組織におけるTL1Aの低下を本方法で提供することによって、本開示はまた、本明細書に提供される方法が、本段落に記載されるように、有効用量又は維持レジメンで、倍率過剰産生、タイミング及び／又は期間について、TL1A過剰産生をカバーし得ることも提供する。

10

【0276】

あるいは、本セクション（セクション4.6）を含む本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大10、最大15、最大20、最大25、最大30、最大35、最大40、最大45、最大50、最大55、最大60、最大65、最大70、最大75、最大80、最大85、最大90、最大95、最大100倍、又は最大それ以上のTL1Aを産生する。ある特定の实施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100倍、又は約それ以上のTL1Aを産生する。一部の实施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、10～15、10～20、10～25、10～30、10～35、10～40、10～45、10～50、10～50、10～55、10～60、10～65、10～70、10～75、10～80、10～85、10～90、10～95、10～100倍のTL1Aを産生する。一部の实施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、20～25、20～30、20～35、20～40、20～45、20～50、20～50、20～55、20～60、20～65、20～70、20～75、20～80、20～85、20～90、20～95、20～100倍のTL1Aを産生する。一部の实施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、30～35、30～40、30～45、30～50、30～50、30～55、30～60、30～65、30～70、30～75、30～80、30～85、30～90、30～95、30～100倍のTL1Aを産生する。一部の实施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、40～45、40～50、40～50、40～55、40～60、40～65、40～70、40～75、40～80、40～85、40～90、40～95、40～100倍のTL1Aを産生する。一部の实施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、

20

30

40

50

8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、50～55、50～60、50～65、50～70、50～75、50～80、50～85、50～90、50～95、50～100倍のTL1Aを産生する。一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約10倍のTL1Aを産生する。一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約20倍のTL1Aを産生する。一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約30倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約40倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約50倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約60倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約70倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約80倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約90倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約100倍のTL1Aを産生する。特定の一実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約110倍のTL1Aを産生する。別の特定の実施形態では、対象における疾患組織は、維持レジメンの開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間以内に、対照対象における対応する組織と比較して、最大又は約120倍のTL1Aを産生する。上記から明らかであるように、本段落における疾患組織におけるTL1Aの低下を本方法で提供することによって、本開示はまた、本明細書に提供される方法が、本段落に記載されるように、有効用量又は維持レジメンで、倍率過剰産生、タイミン

10

20

30

40

50

グ及び／又は期間について、T L 1 A 過剰産生をカバーし得ることも提供する。

【0277】

本開示は、維持レジメンが、抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の複数回投与を含み得ることを提供する。本セクション（セクション4.6）を含む本明細書に提供される方法の一実施形態では、維持レジメンは、抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20回、又はそれ以上の投与を含む。別の実施形態では、維持レジメンは、約2000、1950、1900、1850、1800、1750、1700、1650、1600、1550、1500、1450、1400、1350、1300、1250、1200、1150、1100、1050、1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100、又は50mg／用量の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、約50～1000、50～950、50～900、50～850、50～800、50～750、50～700、50～650、50～600、50～550、50～500、50～450、50～400、50～350、50～300、50～250、50～200、50～150、又は50～100mg／用量の投与を含む。別の実施形態では、維持レジメンは、約100～1000、100～950、100～900、100～850、100～800、100～750、100～700、100～650、100～600、100～550、100～500、100～450、100～400、100～350、100～300、100～250、100～200、又は100～150mg／用量の投与を含む。更に別の実施形態では、維持レジメンは、約200～1000、200～950、200～900、200～850、200～800、200～750、200～700、200～650、200～600、200～550、200～500、200～450、200～400、200～350、200～300、又は200～250mg／用量の投与を含む。更に別の実施形態では、維持レジメンは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間に1回の投与を含む。更なる実施形態では、誘導レジメンは、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、40、44、48、52週間、又はそれ以上継続する。本開示は、維持レジメンが、投与量、投与頻度、投与回数、及び／又は誘導レジメンの期間の任意の組み合わせを含み得ることを更に提供する。したがって、一例として、一部の実施形態では、誘導レジメンは、誘導レジメンの4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、40、44、48、52週間、又はそれ以上の期間、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間に1回の頻度での投与について、約1000、950、900、850、800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100、又は50mg／用量の投与を含み得る。

【0278】

具体的には、本セクション（セクション4.6）を含む本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、維持レジメンは、2週間ごとに約500mg／用量での抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、2週間ごとに約450mg／用量での抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、2週間ごとに約400mg／用量での抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、2週間ごとに約350mg／用量での抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、2週間ごとに約300mg／用量での抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、2週間ごとに約250mg／用量での抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、2週間ごとに約200mg／用量での抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、2週間ごとに約150mg／用量での抗T L 1 A 抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、2週間ごとに約100mg／用量での抗T L 1 A 抗

50

形態では、維持レジメンは、10週間ごとに約250mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、10週間ごとに約200mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、10週間ごとに約150mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、10週間ごとに約100mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。一実施形態では、維持レジメンは、10週間ごとに約50mg/用量での抗TL1A抗体又は抗原結合断片の投与を含む。

【0279】

本セクション（セクション4.6、例えば、前述の段落のもの）を含む本明細書に提供される組成物の様々な実施形態について、例示的なCDR、フレームワーク配列、定常領域配列、Fc変異、可変領域、Fc領域、及び他の特性を有する実施形態を含む、抗TL1A抗体の更なる実施形態が、セクション4.2に更に提供され、抗TL1A抗体をスクリーニング、試験、及び検証するためのアッセイが、セクション4.3に提供され、抗TL1A抗体を生成、改良、変異、クローニング、発現、及び単離するための方法が、セクション4.4に提供され、抗TL1A抗体の医薬組成物が、セクション4.5に記載及び提供され、抗TL1A抗体についての更なる特異的で検証された実施形態及びそれを使用する方法が、セクション5に提供される。したがって、本開示は、抗TL1A抗体、そのような抗TL1A抗体の医薬組成物、抗TL1A抗体を生成する方法、抗TL1A抗体をアッセイする方法、及び治療のために抗TL1A抗体を使用する方法の様々な組み合わせを提供する。

【0280】

本開示は、単量体及び三量体TL1Aの両方を中和することは、疾患組織における機能的三量体TL1Aをより効率的に低下できるため、単量体TL1A及び三量体TL1Aの両方に結合する抗TL1A抗体又は抗原結合断片を使用することの利点を提供する。本セクション（セクション4.6）、例えば、前述の段落のもの）を含む本明細書で提供される方法の様々な実施形態について、抗体又は抗原結合断片は、単量体TL1A及び三量体TL1Aの両方に結合する。本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、抗TL1A抗体又は抗原結合断片は、TL1AのDR3への結合を遮断する。本明細書に提供される方法のある特定の実施形態では、抗TL1A抗体又は抗原結合断片は、単量体TL1A及び三量体TL1Aの両方に結合し、TL1AのDR3への結合を遮断する。

【0281】

本開示はまた、抗TL1A抗体又は抗原断片が、本セクション（セクション4.6）を含む本明細書に提供される方法のために様々なレベル割合でTL1Aを中和し得ることを提供する。本明細書に提供される方法の一部の実施形態では、対象の血液中の単量体TL1Aの少なくとも又は約60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%は、抗TL1A抗体又は抗原結合断片によって中和される（例えば、DR3との結合に対して占有及び遮断される）。本明細書に提供される方法のある特定の実施形態では、対象の血液中の三量体TL1Aの少なくとも又は約60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%は、抗TL1A抗体又は抗原結合断片によって中和される（例えば、DR3との結合に対して占有及び遮断される）。本明細書に提供される方法の一部の更なる実施形態では、対象の血液中の（i）単量体TL1Aの少なくとも又は約60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%、及び（ii）三量体TL1Aの少なくとも又は約60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%は、抗TL1A抗体又は抗原結合断片によって中和される（例えば、DR3との結合に対して占有及び遮断される）。本明細書に提供される方法のある特定の実施形態で

は、対象の血液中の単量体 T L 1 A の少なくとも又は約 90 % は、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片によって中和される（例えば、D R 3 との結合に対して占有及び遮断される）。本明細書に提供される方法のある特定の実施形態では、対象の血液中の三量体 T L 1 A の少なくとも又は約 90 % は、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片によって中和される（例えば、D R 3 との結合に対して占有及び遮断される）。本明細書に提供される方法の一部の更なる実施形態では、対象の血液中の（i）単量体 T L 1 A の少なくとも又は約 90 % 、及び（i i）三量体 T L 1 A の少なくとも又は約 90 % は、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片によって中和される（例えば、D R 3 との結合に対して占有及び遮断される）。本明細書に提供される方法のある特定の実施形態では、対象の血液中の単量体 T L 1 A の少なくとも又は約 95 % は、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片によって中和される（例えば、D R 3 との結合に対して占有及び遮断される）。本明細書に提供される方法のある特定の実施形態では、対象の血液中の三量体 T L 1 A の少なくとも又は約 95 % は、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片によって中和される（例えば、D R 3 との結合に対して占有及び遮断される）。本明細書に提供される方法の一部の更なる実施形態では、対象の血液中の（i）単量体 T L 1 A の少なくとも又は約 95 % 、及び（i i）三量体 T L 1 A の少なくとも又は約 95 % は、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片によって中和される（例えば、D R 3 との結合に対して占有及び遮断される）。本明細書に提供される方法のある特定の実施形態では、対象の血液中の単量体 T L 1 A の少なくとも又は約 99 % は、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片によって中和される（例えば、D R 3 との結合に対して占有及び遮断される）。本明細書に提供される方法のある特定の実施形態では、対象の血液中の三量体 T L 1 A の少なくとも又は約 99 % は、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片によって中和される（例えば、D R 3 との結合に対して占有及び遮断される）。本明細書に提供される方法の一部の更なる実施形態では、対象の血液中の（i）単量体 T L 1 A の少なくとも又は約 99 % 、及び（i i）三量体 T L 1 A の少なくとも又は約 99 % は、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片によって中和される（例えば、D R 3 との結合に対して占有及び遮断される）。

10

20

【0282】

本セクション（セクション 4.6）を含む本明細書に提供される様々な方法に記載又は参照される疾患組織は、対象における肺炎症及び／又は肺線維症に由来する病理を示す 1 つ以上の組織であり得る。一実施形態では、疾患組織は、気管支を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態では、疾患組織は、細気管支を含むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、疾患組織は、肺胞管を含むか、又はそれからなる。他の実施形態では、疾患組織は、肺胞を含むか、又はそれからなる。更に他の実施形態では、疾患組織は、胸膜を含むか、又はそれからなる。別の実施形態では、疾患組織は肺における線維化組織を含むか、又はそれからなる。更に別の実施形態では、疾患組織は、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織を含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、疾患組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上を含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、疾患組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか 2 つ以上を含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、疾患組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか 3 つ以上を含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、疾患組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか 4 つ以上を含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、疾患組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸

30

40

50

膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか5つ以上を含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、疾患組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか6つ以上を含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、疾患組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか7つ以上を含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、疾患組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺における線維化組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択されるいずれか8つ以上を含むか、又はそれらからなる。明確にするために、一部の実施形態では、疾患組織は、任意の組み合わせ又は順列で、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、肺の線維組織、肺炎症及び／又は肺線維症を有する他の組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の他の組織からなる群から選択される任意の数の組織（例えば、1つ以上）を含むか、又はそれらからなる。

10

【0283】

肺炎症及び／又は肺線維症を有する組織は、肺炎症及び／又は肺線維症によって引き起こされる変化を示した組織を指す。肺炎症及び／又は肺線維症のそのような示された変化は、遺伝子又はタンパク質発現プロファイルの変化（例えば、より高いTL1A発現及び／又はIFN γ 発現）、組織学的変化（例えば、様々な細胞型の組織及び配置の変化（上皮細胞の層への損傷など）、細胞の様々な細胞型の量又は比率の変化（特定の細胞の喪失又は一部の細胞の過剰増幅など）、並びに／又は組織に通見られない細胞型の発生（組織における単球の浸潤など））であり得る。

20

【0284】

肺炎症及び／又は肺線維症の病因の組織は、肺炎症及び／若しくは肺線維症を引き起こすか、又はそれに寄与するであろう変化を示した組織を指す。肺炎症及び／又は肺線維症のそのような示された変化は、遺伝子又はタンパク質発現プロファイルの変化（例えば、より高いTL1A発現及び／又はIFN γ 発現）、タンパク質又は細胞の輸送の変化（例えば、TL1A及び／若しくはIFN γ の分泌の増加、又は肺炎症及び／若しくは肺線維症の他の組織への単球の移動の増加）、並びに／又は肺炎症及び／若しくは肺線維症を引き起こし得る他の変化であり得る。本開示は、肺炎症及び／又は肺線維症を有する組織、並びに肺炎症及び／又は肺線維症の病因の組織が、相互に排他的ではないことを提供する。したがって、肺炎症及び／又は肺線維症の病因のある特定の組織は、肺炎症及び／又は肺線維症を有する組織であり得、肺炎症及び／又は肺線維症を有するいくつかの組織は、肺炎症及び／又は肺線維症の病因の組織であり得る。

30

【0285】

疾患組織におけるTL1Aの倍率過剰産生を決定するための様々な方法のために本明細書に提供される対応する組織は、疾患組織と同じ又は等価の組織であるが、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象におけるものであり得る。例えば、肺炎症及び／又は肺線維症を有する患者の疾患組織が肺胞である場合、対応する組織は、肺胞、肺胞の1つ以上の部分、肺胞に近い組織、又はTL1Aレベルが肺胞のものと相関する組織であり得る。あるいは、疾患組織におけるTL1Aの倍率過剰産生を決定するための様々な方法のために本明細書に提供される対応する組織は、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象における参照組織であり得る。更に、疾患組織におけるTL1Aの倍率過剰産生を決定するための様々な方法のために本明細書に提供される対応する組織は、同じ疾患対象における肺炎症及び／又は肺線維症によって影響されない参照組織であり得る。そのような参照組織は、以下の段落で更に説明されるように、そのような参照組織におけるTL1A濃度がTL1A産生の生理学的又は基礎レベルを反映する限り、必ずしも疾患組織と同じではない。対照対象におけるそのような参照組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸

40

50

膜、並びに／あるいは肺炎症及び／若しくは肺線維症又は異常な T L 1 A 発現を有しない組織であり得る。一実施形態では、対照対象における対応する組織又は参照組織は、気管支を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、対照対象における対応する組織又は参照組織は、細気管支を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、対照対象における対応する組織又は参照組織は、肺胞管を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、対照対象における対応する組織又は参照組織は、肺胞を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、対照対象における対応する組織又は参照組織は、胸膜を含むか、又はそれからなる。一実施形態では、対照対象における対応する組織又は参照組織は、肺炎症及び／若しくは肺線維症又は異常な T L 1 A 発現を有しない組織を含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、対照対象における対応する組織又は参照組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、並びに／あるいは肺炎症及び／若しくは肺線維症又は異常な T L 1 A 発現を有しない他の組織からなる群から選択される 2、3、4、5、6 個、又はそれ以上の組織の任意の組み合わせを含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、対照対象における対応する組織又は参照組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、並びに／あるいは肺炎症及び／若しくは肺線維症又は異常な T L 1 A 発現を有しない組織からなる群から選択される 2 つの組織の任意の組み合わせを含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、対照対象における対応する組織又は参照組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、並びに／あるいは肺炎症及び／若しくは肺線維症又は異常な T L 1 A 発現を有しない組織からなる群から選択される 3 つの組織の任意の組み合わせを含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、対照対象における対応する組織又は参照組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、並びに／あるいは肺炎症及び／若しくは肺線維症又は異常な T L 1 A 発現を有しない組織からなる群から選択される 4 つの組織の任意の組み合わせを含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、対照対象における対応する組織又は参照組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、並びに／あるいは肺炎症及び／若しくは肺線維症又は異常な T L 1 A 発現を有しない組織からなる群から選択される 5 つの組織の任意の組み合わせを含むか、又はそれらからなる。一実施形態では、対照対象における対応する組織又は参照組織は、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞、胸膜、並びに／あるいは肺炎症及び／若しくは肺線維症又は異常な T L 1 A 発現を有しない組織からなる群から選択される 6 つの組織の任意の組み合わせを含むか、又はそれらからなる。本セクション（セクション 4. 6）を含む本明細書に提供される様々な方法の一部の実施形態では、疾患組織における T L 1 A の倍率過剰産生は、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A レベルに対する代わりに、T L 1 A の参照レベルに対して決定され得る。そのような参照レベルの T L 1 A は、特定の濃度、T L 1 A タンパク質の特定の単位、及び／又は T L 1 A の特定のプロキシ測定値であり得る。

【0286】

本明細書で使用される場合、T L 1 A 過剰産生の疾患組織と比較するために使用される、対応する組織又は参照組織における T L 1 A 濃度は、健常な条件下で、すなわち、肺炎症及び／若しくは肺線維症又は T L 1 A 産生を増加若しくは抑制する他の疾患若しくは状態（例えば、炎症性又は免疫不全状態）を有しない、T L 1 A 産生の生理学的又は基礎レベルでの、そのような対応する組織又は参照組織における T L 1 A 濃度を指す。換言すると、本明細書で使用される対応する組織又は参照組織は、異常な T L 1 A 産生をもたらす病理又は刺激を有しない健常な組織を指す。そのような生理学的又は基礎レベルの T L 1 A は、T L 1 A 濃度が、ある期間中、そのような組織の健常な生理学的活性とともに変動する場合、その期間中の対応する組織又は参照組織における T L 1 A 濃度の平均であり得る。一部の実施形態では、T L 1 A 濃度を平均するために使用される期間は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、又は 24 時間、又は 1、2、3、4、5、6、7 日であり得る。参照組織は、明確にするために、本明細書のいくつかの説明では正常な参照組織とも称される。

【0287】

本明細書の記載から明らかなように、本明細書に提供される様々な方法において、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を投与するための標的である対象は、肺炎症及び／又は肺線維症を有する対象であり得る。一実施形態では、本明細書に提供される様々な方法において、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を投与するための標的である対象は、肺炎症及び／又は肺線維症に由来する疾患組織（例えば、上記のような）を有する患者である。別の実施形態では、本明細書に提供される様々な方法において、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を投与するための標的である対象は、ヒト対象である。更に別の実施形態では、本明細書に提供される様々な方法において、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を投与するための標的である対象は、肺炎症及び／又は肺線維症を有する患者である。更なる実施形態では、本明細書に提供される様々な方法において、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を投与するための標的である対象は、潰瘍性大腸炎を有する患者である。更に別の実施形態では、本明細書に提供される様々な方法において、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を投与するための標的である対象は、クローン病を有する患者である。一実施形態では、本明細書に提供される様々な方法において、抗 T L 1 A 抗体又は抗原結合断片を投与するための標的である対象は、潰瘍性大腸炎及びクローン病の両方を有する患者である。

10

20

30

40

50

【0288】

本開示は、本セクション（セクション 4.6）を含む方法について本明細書に提供される有効用量は、本セクション（以下の段落を含むセクション 4.6）に更に記載されるように、用量決定方法によって決定され得ることを提供する。したがって、様々な態様及び実施形態では、本明細書に提供されるのは、誘導レジメン、維持レジメン、並びに誘導レ

【0289】

一態様では、本明細書において、抗 T L 1 A 抗体を投与するための有効用量レジメンを決定する方法であって、本方法が、（a）抗体の単量体 T L 1 A への会合速度（ $k_{on-monomer}$ ）、抗体の三量体 T L 1 A への会合速度（ $k_{on-trimer}$ ）、抗体の単量体 T L 1 A からの解離速度（ $k_{off-monomer}$ ）、抗体の三量体 T L 1 A からの解離速度（ $k_{off-trimer}$ ）、正常組織における T L 1 A の合成速度（ $k_{syn-normal}$ ）、疾患組織における T L 1 A の合成速度（ $k_{syn-disease}$ ）、単量体 T L 1 A の分解速度（ $k_{deg-monomer}$ ）、及び三量体 T L 1 A の分解速度（ $k_{deg-trimer}$ ）を受け取ることと、（b）（a）で受け取った速度を、統合された全身生理学ベースの薬物動態（PBP K）モデルに組み込むことと、（c）有効用量レジメンの実施の後、対象の疾患組織における T L 1 A の濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満であるような（b）からの PBP K モデルで抗 T L 1 A 抗体の有効用量レジメンを決定することと、を含む、方法が提供される。

【0290】

別の態様では、本明細書において、抗 T L 1 A 抗体を投与するための有効用量レジメンを決定する方法であって、本方法が、（a）抗体の単量体 T L 1 A への会合速度（ $k_{on-monomer}$ ）、抗体の三量体 T L 1 A への会合速度（ $k_{on-trimer}$ ）、抗体の単量体 T L 1 A からの解離速度（ $k_{off-monomer}$ ）、抗体の三量体 T L 1 A からの解離速度（ $k_{off-trimer}$ ）、正常組織における T L 1 A の合成速度（ $k_{syn-normal}$ ）、疾患組織における T L 1 A の合成速度（ $k_{syn-disease}$ ）、単量体 T L 1 A の分解速度（ $k_{deg-monomer}$ ）、及び三量体 T L 1 A の分解速度（ $k_{deg-trimer}$ ）を受け取ることと、（a）で受け取った速度を、集団薬物動態（pop PK）モデルに組み込むことと、有効用量レジメンの実施の後、対象の疾患組織における T L 1 A の濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満であるような（b）からの pop PK モデルで抗 T L 1 A 抗体の有効用量レジメンを決定することと、を含む、方法が提供される。

【0291】

更なる態様では、本明細書において、疾患対象に抗 T L 1 A 抗体を投与するための有効

用量レジメンを決定する方法であって、本方法が、(a) 正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、疾患組織における T L 1 A 過剰産生のパラメータを受け取ることと、(b) (a) で受け取ったパラメータを、統合された全身生理学ベースの薬物動態 (P B P K) モデルに統合することと、(c) 有効用量レジメンの実施の後、対象の疾患組織における T L 1 A の濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満であるような (b) からの P B P K モデルで抗 T L 1 A 抗体の有効用量レジメンを決定することと、を含む、方法が提供される。本段落の方法の一実施形態では、疾患対象は、肺炎症及び／又は肺線維症を有する。

【0292】

更に別の態様では、本明細書において、疾患対象に抗 T L 1 A 抗体を投与するための有効用量レジメンを決定する方法であって、本方法が、(a) 正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、疾患組織における T L 1 A 過剰産生のパラメータを受け取ることと、(b) (a) で受け取ったパラメータを集団薬物動態 (p o p P K) モデルに統合することと、(c) 有効用量レジメンの実施の後、対象の疾患組織における T L 1 A の濃度が、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対照対象の対応する組織における T L 1 A の濃度未満であるような (b) からの p o p P K モデルで抗 T L 1 A 抗体の有効用量レジメンを決定することと、を含む、方法が提供される。本段落の方法の一実施形態では、疾患対象は、肺炎症及び／又は肺線維症を有する。

【0293】

用量決定方法における T L 1 A 過剰産生のパラメータは、罹患した患者、例えば、肺疾患患者の疾患組織における T L 1 A の過剰産生を反映する。一部の実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200 倍、又はそれ以上の過剰産生である。ある特定の実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、罹患した患者、例えば、肺疾患患者の疾患組織における T L 1 A の過剰産生を反映する様々な割合又は倍率であり得る。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 5 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 10 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 15 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 20 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 25 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 30 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 35 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 40 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 45 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 50 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 55 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 60 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 65 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 70 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織にお

ける T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 7 5 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 8 0 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 8 5 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 9 0 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 9 5 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 1 0 0 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 1 1 0 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 1 2 0 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 1 3 0 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 1 4 0 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 1 5 0 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 1 6 0 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 1 7 0 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 1 8 0 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 1 9 0 倍の過剰産生である。一実施形態では、T L 1 A 過剰産生のパラメータは、正常な参照組織における T L 1 A 産生と比較して、最大又は約 2 0 0 倍の過剰産生である。

10

20

30

40

50

【0294】

本セクション（セクション 4. 6）を含む本明細書に提供される用量決定方法における工程（a）は、抗 T L 1 A 抗体と T L 1 A との間の会合及び解離の速度などの追加のパラメータを受け取ることができる。本方法の一実施形態では、工程（a）は、抗体の T L 1 A への会合速度（ k_{on-mAb} ）、抗体の T L 1 A からの解離速度（ $k_{off-mAb}$ ）、正常組織における T L 1 A の合成速度（ $k_{syn-normal}$ ）、疾患組織における T L 1 A の合成速度（ $k_{syn-disease}$ ）、及び／又は T L 1 A の分解速度（ $k_{deg-total-TL1A}$ ）を受け取ることを含む。一実施形態では、抗体の T L 1 A への会合速度（ k_{on-mAb} ）は、抗体の単量体 T L 1 A への会合速度（ $k_{on-monomer}$ ）及び抗体の三量体 T L 1 A への会合速度（ $k_{on-trimer}$ ）を含む。一実施形態では、抗体の T L 1 A からの解離速度（ $k_{off-mAb}$ ）は、抗体の単量体 T L 1 A からの解離速度（ $k_{off-monomer}$ ）及び抗体の三量体 T L 1 A からの解離速度（ $k_{off-trimer}$ ）を含む。一実施形態では、T L 1 A の分解速度（ $k_{deg-total-TL1A}$ ）は、単量体 T L 1 A の分解速度（ $k_{deg-TL1A-monomer}$ ）及び三量体 T L 1 A の分解速度（ $k_{deg-TL1A-trimer}$ ）を含む。一実施形態では、抗体の T L 1 A への会合速度（ k_{on-mAb} ）は、抗体の単量体 T L 1 A への会合速度（ $k_{on-monomer}$ ）及び抗体の三量体 T L 1 A への会合速度（ $k_{on-trimer}$ ）を含み、抗体の T L 1 A からの解離速度（ $k_{off-mAb}$ ）は、抗体の単量体 T L 1 A からの解離速度（ $k_{off-monomer}$ ）及び抗体の三量体 T L 1 A からの解離速度（ $k_{off-trimer}$ ）を含む。一実施形態では、抗体の T L 1 A への会合速度（ k_{on-mAb} ）は、抗体の単量体 T L 1 A への会合速度（ $k_{on-monomer}$ ）及び抗体の三量体 T L 1 A への会合速度（ $k_{on-trimer}$ ）を含み、T L 1 A の分解速度（ $k_{deg-total-TL1A}$ ）は、単量体 T L 1 A の分解速度（ $k_{deg-TL1A-monomer}$ ）及び三量体 T L 1 A の分解速度（ $k_{deg-TL1A-trimer}$ ）を

含む。一実施形態では、抗体のTL1Aからの解離速度($k_{off-mAb}$)は、抗体の単量体TL1Aからの解離速度($k_{off-monomer}$)及び抗体の三量体TL1Aからの解離速度($k_{off-trimer}$)を含み、TL1Aの分解速度($k_{deg-total-TL1A}$)は、単量体TL1Aの分解速度($k_{deg-TL1A-monomer}$)及び三量体TL1Aの分解速度($k_{deg-TL1A-trimer}$)を含む。一実施形態では、抗体のTL1Aへの会合速度(k_{on-mAb})は、抗体の単量体TL1Aへの会合速度($k_{on-monomer}$)及び抗体の三量体TL1Aへの会合速度($k_{on-trimer}$)を含み、抗体のTL1Aからの解離速度($k_{off-mAb}$)は、抗体の単量体TL1Aからの解離速度($k_{off-monomer}$)及び抗体の三量体TL1Aからの解離速度($k_{off-trimer}$)を含み、かつ／又はTL1Aの分解速度($k_{deg-total-TL1A}$)は、単量体TL1Aの分解速度($k_{deg-TL1A-monomer}$)及び三量体TL1Aの分解速度($k_{deg-TL1A-trimer}$)を含む。

10

【0295】

更に、用量決定方法は、FcRnに結合する抗TL1A抗体又は抗原結合断片のパラメータなどの、TL1Aリガンド以外のタンパク質に結合する抗TL1A抗体の追加のパラメータを含み得る。一部の実施形態では、用量決定方法の工程(a)は、抗体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-mAb-FcRn}$)、抗体のFcRnからの解離速度($k_{off-mAb-FcRn}$)、抗体-単量体TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$)、抗体-単量体TL1A複合体のFcRnからの解離速度($k_{off-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$)、抗体-三量体TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-triTL1A)-FcRn}$)、及び／又は抗体-三量体TL1A複合体のFcRnからの解離速度($k_{off-(mAb-triTL1A)-FcRn}$)を受け取ることを更に含む。一実施形態では、用量決定方法の工程(a)は、抗体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-mAb-FcRn}$)、及び／又は抗体のFcRnからの解離速度($k_{off-mAb-FcRn}$)を受け取ることを更に含む。別の実施形態では、用量決定方法の工程(a)は、抗体-単量体TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$)、及び／又は抗体-単量体TL1A複合体のFcRnからの解離速度($k_{off-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$)を受け取ることを更に含む。更に別の実施形態では、用量決定方法の工程(a)は、抗体-三量体TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-triTL1A)-FcRn}$)、及び／又は抗体-三量体TL1A複合体のFcRnからの解離速度($k_{off-(mAb-triTL1A)-FcRn}$)を受け取ることを更に含む。いくつかの実施形態では、用量決定方法の工程(a)は、抗体-単量体TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$)、抗体-単量体TL1A複合体のFcRnからの解離速度($k_{off-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$)、抗体-三量体TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-triTL1A)-FcRn}$)、及び／又は抗体-三量体TL1A複合体のFcRnからの解離速度($k_{off-(mAb-triTL1A)-FcRn}$)を受け取ることを更に含む。

20

30

【0296】

あるいは、一部の実施形態では、用量決定方法の工程(a)は、抗体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-mAb-FcRn}$)、抗体のFcRnからの解離速度($k_{off-mAb-FcRn}$)、抗体-TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-TL1A)-FcRn}$)、及び／又は抗体-TL1A複合体のFcRnからの解離速度($k_{off-(mAb-TL1A)-FcRn}$)を受け取ることを更に含む。一実施形態では、抗体-TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-TL1A)-FcRn}$)は、抗体-単量体TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$)及び抗体-三量体TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度($k_{on-(mAb-triTL1A)-FcRn}$)を含む。一実施形態では、抗体-TL1A複合体のFcRnからの解離速度($k_{off-(mAb-TL1A)-FcRn}$)

40

50

）は、抗体－単量体TL1A複合体のFcRnからの解離速度（ $k_{off} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$ ）及び抗体－三量体TL1A複合体のFcRnからの解離速度（ $k_{off} - (mAb - triTL1A) - FcRn$ ）を含む。別の実施形態では、抗体－TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度（ $k_{on} - (mAb - TL1A) - FcRn$ ）は、抗体－単量体－TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度（ $k_{on} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$ ）及び抗体－三量体－TL1A複合体のFcRn受容体への会合速度（ $k_{on} - (mAb - triTL1A) - FcRn$ ）を含み、かつ／又は抗体－TL1A複合体のFcRnからの解離速度（ $k_{off} - (mAb - TL1A) - FcRn$ ）は、抗体－単量体－TL1A複合体のFcRnからの解離速度（ $k_{off} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$ ）及び抗体－三量体－TL1A複合体のFcRnからの解離速度（ $k_{off} - (mAb - triTL1A) - FcRn$ ）を含む。

10

【0297】

同様に、用量決定方法は、抗TL1A抗体又は抗原結合断片とFcRnとの間の複合体の分解速度のパラメータなどの追加のパラメータを含み得る。一実施形態では、用量決定方法の工程（a）は、抗体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg} - mAb - FcRn$ ）を受け取ることを更に含む。一実施形態では、抗体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg} - mAb - FcRn$ ）は、抗体－単量体－TL1A複合体が結合したFcRnに対する抗体のクリアランス速度（ $k_{deg} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$ ）及び抗体－三量体－TL1A複合体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg} - (mAb - triTL1A) - FcRn$ ）を更に含む。

20

【0298】

あるいは、一実施形態では、用量決定方法の工程（a）は、抗体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg} - mAb - FcRn$ ）、抗体－単量体－TL1A複合体が結合したFcRnに対する抗体のクリアランス速度（ $k_{deg} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$ ）、及び／又は抗体－三量体－TL1A複合体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg} - (mAb - triTL1A) - FcRn$ ）を受け取ることを更に含む。一実施形態では、用量決定方法の工程（a）は、抗体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg} - mAb - FcRn$ ）を受け取ることを更に含む。一実施形態では、用量決定方法の工程（a）は、抗体－単量体－TL1A複合体が結合したFcRnに対する抗体のクリアランス速度（ $k_{deg} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$ ）を受け取ることを更に含む。一実施形態では、用量決定方法の工程（a）は、抗体－三量体－TL1A複合体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg} - (mAb - triTL1A) - FcRn$ ）を受け取ることを更に含む。一実施形態では、用量決定方法の工程（a）は、抗体－単量体－TL1A複合体が結合したFcRnに対する抗体のクリアランス速度（ $k_{deg} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$ ）、及び抗体－三量体－TL1A複合体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg} - (mAb - triTL1A) - FcRn$ ）を受け取ることを更に含む。あるいは、一実施形態では、用量決定方法の工程（a）は、抗体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg} - mAb - FcRn$ ）、抗体－単量体－TL1A複合体が結合したFcRnに対する抗体のクリアランス速度（ $k_{deg} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$ ）、及び抗体－三量体－TL1A複合体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg} - (mAb - triTL1A) - FcRn$ ）を受け取ることを更に含む。あるいは、一実施形態では、用量決定方法の工程（a）は、抗体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg} - mAb - FcRn$ ）、抗体－単量体－TL1A複合体が結合したFcRnに対する抗体のクリアランス速度（ $k_{deg} - (mAb - monoTL1A) - FcRn$ ）、及び抗体－三量体－TL1A複合体が結合したFcRn受容体のクリアランス速度（ $k_{deg} - (mAb - triTL1A) - FcRn$ ）を受け取ることを更に含む。

30

40

【0299】

50

更に、本セクション（セクション４．６）を含む本明細書に提供される用量決定方法の様々な実施形態では、用量決定方法における工程（a）は、TL1A三量体化の速度（ $k_{on-TL1A-monomer-to-trimer}$ ）及び／又はTL1A単量体化の速度（ $k_{off-TL1A-trimer-to-monomer}$ ）を受け取ることを更に含む。一実施形態では、用量決定方法における工程（a）は、TL1A三量体化の速度（ $k_{on-TL1A-monomer-to-trimer}$ ）を受け取ることを更に含む。更に別の実施形態では、用量決定方法における工程（a）は、TL1A単量体化の速度（ $k_{off-TL1A-trimer-to-monomer}$ ）を受け取ることを更に含む。更に別の実施形態では、用量決定方法における工程（a）は、TL1A三量体化の速度（ $k_{on-TL1A-monomer-to-trimer}$ ）及びTL1A単量体化の速度（ $k_{off-TL1A-trimer-to-monomer}$ ）を受け取ることを更に含む。

10

【0300】

TL1A三量体化の速度という用語は、TL1A単量体が自己会合してTL1A三量体を形成する運動学的速度を指す。TL1A単量体化の速度という用語は、TL1A三量体がTL1A単量体に解離する運動学的速度を指す。

【0301】

用量決定方法における様々なパラメータは、同一であるか、又は異なり得る。用量決定方法における様々なパラメータはまた、範囲、値の倍率差、及び／又は値の特定の差によって関連付けられ得る。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、 $k_{on-monomer}$ 及び $k_{on-trimer}$ は、同一であるか、又は異なる。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、 $k_{off-monomer}$ 及び $k_{off-trimer}$ は、同一であるか、又は異なる。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、 $k_{deg-monomer}$ 及び $k_{deg-trimer}$ は、同一であるか、又は異なる。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、 $k_{on-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ 及び $k_{on-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、 $k_{on-mAb-FcRn}$ 及び $k_{on-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、 $k_{on-mAb-FcRn}$ 及び $k_{on-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、 $k_{off-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ 及び $k_{off-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、 $k_{off-mAb-FcRn}$ 及び $k_{off-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、 $k_{off-mAb-FcRn}$ 及び $k_{off-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、 $k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ 及び $k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、 $k_{deg-mAb-FcRn}$ 及び $k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、 $k_{deg-mAb-FcRn}$ 及び $k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ は、同一であるか、又は異なる。本明細書に提供される様々な用量決定方法の一実施形態では、用量決定方法において受け取られるパラメータは、本段落を含む本明細書に記載の関係の任意の組み合わせを有し得る。

20

30

40

【0302】

本明細書の記載から明らかなように、疾患組織は、正常組織よりもTL1Aを過剰産生する。上記で既に提供されたように、疾患組織は、正常な参照組織と比較してTL1Aを過剰産生し、TL1A過剰産生のパラメータは、正常な参照組織におけるTL1A産生と比較して、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、1

50

50、160、170、180、190、200倍、又はそれ以上の過剰産生であり得る。したがって、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ よりも様々な割合又は倍率で高くなり得る。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200倍、又はそれ以上である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約5倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約10倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約15倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約20倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約25倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約30倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約35倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約40倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約45倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約50倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約55倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約60倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約65倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約70倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約75倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約80倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約85倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約90倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約95倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約100倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約110倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約120倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約130倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約140倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約150倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約160倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約170倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約180倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約190倍である。用量決定方法の一実施形態では、 $k_{syn-disease}$ は、 $k_{syn-normal}$ の最大又は約200倍である。

【0303】

本方法（使用／治療方法及び／又は用量決定方法など本セクション（セクション4.6）で提供される方法を含む）における正常な組織、参照組織、又は正常な参照組織は、肺炎炎症及び／若しくは肺線維症由来の病理を有しない、並びに／又は異常なTL1A発現を有しない組織を指す。用量決定方法の一部の実施形態では、そのような正常組織は、肺炎

10

20

30

40

50

症及び／又は肺線維症を有する対象由来の健常な組織（例えば、肺炎症及び／若しくは肺線維症関連病理並びに／又は異常なTL1A発現を有しない組織）を含むか、又はそれからなる。用量決定方法のある特定の実施形態では、そのような正常組織は、既に提供され、本セクション（セクション4.6）で更に詳細に説明される、肺炎症及び／又は肺線維症を有しない対象由来の対応する又は参照の組織を含むか、又はそれらからなる。

【0304】

様々な速度パラメータを含む、用量決定方法における全身生理学ベースの薬物動態（「PBPK」）のための様々なパラメータは、例えば、Jones H et al., American Association of Pharmaceutical Scientists Journal (AAPS J.) 2013 Apr; 15 (2): 377-87、Dostalek, M et al., Clin Pharmacokinet, 2013 Feb; 52 (2): 83-124、Li L et al., AAPS J. 2014 Sep; 16 (5): 1097-109、Nestorov I. Clin Pharmacokinet. 2003; 42 (10): 883-908に記載される、全身PBPKにおいて既に知られており、使用されているそのようなパラメータであり得る。一部の実施形態では、本セクション（セクション4.6）に記載の様々な速度パラメータを含む、用量終了方法における様々な全身PBPKパラメータは、セクション5に記載の値を有し得る。他の実施形態では、本セクション（セクション4.6）に記載の様々な速度パラメータを含む、用量終了方法における様々な全身PBPKパラメータは、セクション5に記載のように決定され得る。

【0305】

あるいは、様々な速度パラメータを含む、用量決定方法における集団薬物動態（「popPK」）モデルのための様々なパラメータは、例えば、Mould DR et al., CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2013 Apr; 2 (4): e38、Guidance for Industry Population Pharmacokinetics, by U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), February, 1999に記載される、popPKにおいて既に知られており、使用されているそのようなパラメータであり得る。一部の実施形態では、本セクション（セクション4.6）に記載の様々な速度パラメータを含む、用量終了方法における様々なpopPKパラメータは、セクション5に記載の値を有し得る。他の実施形態では、本セクション（セクション4.6）に記載の様々な速度パラメータを含む、用量終了方法における様々なpopPKパラメータは、セクション5に記載のように決定され得る。

【0306】

「集団薬物動態モデル」又は「popPKモデル」は、患者集団間の薬物濃度に適合し、かつ／又はそれを予測するために、薬物及びそれらの代謝産物の吸収、分配、代謝、及び排出の数学的シミュレーションを統合するモデルであり、そのようなモデルは、臨床的に関連する用量の薬物を受けている患者集団間の観察された薬物濃度の時間経過及びそのような患者集団間の薬物濃度の変動性に適合し得、かつ／又はそれを予測し得る。そのようなpopPKモデルは、所与の用量を受ける患者集団間の薬物濃度の時間経過を予測し得、したがって、患者集団における意図された薬物レベルの用量をシミュレート及び決定し得る。一部の実施形態では、popPKモデルは、セクション5に記載されるpopPKモデルを含むか、又はそれらからなる。

【0307】

「全身生理学ベースの薬物動態モデル」又は「全身PBPKモデル」は、体組織、体液、臓器、及び／又は系を含む、生理学的に現実的な区画構造上に、薬物及びその代謝産物の吸収、分布、代謝、及び排出を統合し、マップ化するモデルである。そのような全身P

ＢＰＫモデルは、以下の２つの特徴的なパラメータのセットを有し得る：（ｉ）基礎となる生理学的プロセス（例えば、拡散及び輸送）に由来する、薬物非依存性サブセットであって、当分野で既知であり、実施されているように利用可能であり得るか、又は当分野で既知であり、実施されているように特定の患者集団に対して特異的に決定され得る、薬物非依存性サブセット、及び（ｉｉ）特定の薬物の薬物動態特性を特徴付け、臨床又は前臨床試験に由来する、薬物特異的サブセット。そのような全身ＰＢＰＫモデルは、臨床的に関連する用量の薬物を受けている患者において観察された薬物濃度の時間経過に適合し得、かつ／又はそれを予測し得る。そのような全身ＰＢＰＫモデルは、所与の用量を受ける患者における薬物濃度の時間経過を予測し得、したがって、患者における意図された薬物レベルの用量をシミュレート及び決定し得る。一部の実施形態では、全身ＰＢＰＫモデルは、セクション５に記載される全身ＰＢＰＫモデルを含むか、又はそれらからなる。

10

【０３０８】

記載から明らかなように、本明細書に提供される用量決定方法を使用して、治療方法、疾患組織におけるＴＬ１Ａ濃度を低下する方法、並びに単量体及び三量体ＴＬ１Ａを中和する方法の様々な実施形態についての有効用量、誘導レジメン、及び／又は維持レジメンを決定し得る。したがって、用量決定方法に列挙される要素についての本明細書に記載の様々な実施形態は、抗ＴＬ１Ａ抗体又は抗原結合断片に対する様々な実施形態（例えば、本セクション（セクション４．６）及びセクション４．２及び５）、有効用量に対する実施形態（例えば、本セクション（セクション４．６）及びセクション５）、誘導レジメンに対する実施形態（例えば、本セクション（セクション４．６）及びセクション５）、維持レジメンに対する実施形態（例えば、本セクション（セクション４．６）及びセクション５）、疾患組織、及び／又は対応する若しくは参照組織に対する実施形態（例えば、本セクション（セクション４．６）及びセクション５）を含む、用量決定方法についても提供される。

20

【０３０９】

本セクション（セクション４．６、例えば、セクション４．６の各段落）を含む本明細書に提供される様々な方法の一部の実施形態では、ＴＬ１Ａの濃度は、遊離ＴＬ１Ａの濃度である。本セクション（セクション４．６、例えば、セクション４．６の各段落）を含む本明細書に提供される様々な方法のある特定の実施形態では、様々な方法に言及される疾患組織におけるＴＬ１Ａの濃度は、疾患組織における遊離ＴＬ１Ａの濃度である。本セクション（セクション４．６、例えば、セクション４．６の各段落）を含む本明細書に提供される様々な方法の一部の実施形態では、対応する組織又は参照組織におけるＴＬ１Ａの濃度は、対応する組織又は参照組織における遊離ＴＬ１Ａの濃度である。本セクション（セクション４．６、例えば、セクション４．６の各段落）を含む本明細書に提供される様々な方法のある特定の他の実施形態では、様々な方法に言及される疾患組織におけるＴＬ１Ａの濃度は、疾患組織における遊離ＴＬ１Ａの濃度であり、対応する組織又は参照組織におけるＴＬ１Ａの濃度は、対応する組織又は参照組織における遊離ＴＬ１Ａの濃度である。本明細書で使用される場合、遊離ＴＬ１Ａは、抗ＴＬ１Ａ抗体によって中和されないか、又は結合されないＴＬ１Ａを意味する。そのような遊離ＴＬ１Ａは、ＤＲ３と係合し、ＴＬ１Ａ媒介シグナル伝達又は機能を誘発し得るＴＬ１Ａである。

30

40

【０３１０】

本明細書に開示される方法は、本明細書に記載の抗ＴＬ１Ａ抗体を対象に投与することによって、対象における炎症性疾患及び／又は状態を治療する方法を含む。本明細書に開示される方法は、本明細書に記載の抗ＴＬ１Ａ抗体を対象に投与することによって、対象における線維性疾患及び／又は状態を治療する方法を含む。一部の実施形態では、線維性疾患及び／又は状態を治療する方法は、炎症の治療とは独立している。

【０３１１】

本明細書に開示される方法は、本明細書に記載の抗ＴＬ１Ａ抗体を対象に投与することによって、対象における肺の疾患又は状態を治療する方法を提供する。一部の実施形態では、疾患又は状態は、慢性肺障害を含む。疾患及び／又は状態の非限定的な例としては、

50

特発性間質性肺炎、ウイルス誘導性肺線維症、喘息、COPD、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺炎、血管炎、間質性肺炎、非特異的間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、ベーチェット病、及び嚢胞性線維症が挙げられる。一部の実施形態では、疾患又は状態は、特発性肺線維症を含む。一部の実施形態では、疾患又は状態は、ウイルス誘導性肺線維症（例えば、対象がSARS-CoV-2のようなコロナウイルス科などのウイルスに感染している間及び／又はその後）を含む。一部の実施形態では、疾患又は状態は、喘息を含む。一部の実施形態では、疾患又は状態は、COPDを含む。一部の実施形態では、疾患又は状態は、肺炎（pneumonia）を含む。一部の実施形態では、疾患又は状態は、肺炎（pneumonitis）を含む。一部の実施形態では、疾患又は状態は、気管支炎を含む。一部の実施形態では、疾患又は状態は、炎症性腸疾患である。様々な実施形態では、対象は、TL1A発現が増加していると決定される。一部の実施形態では、抗TL1A抗体の治療有効量を投与することによって、治療される対象において、TL1Aが減少する。例示的な実施形態では、抗TL1A抗体は、本明細書に提供される抗TL1A抗体の実施形態のうちのいずれか1つを含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、抗体A、B、C、D、E、F、G、H、I、A2、B2、C2、D2、E2、F2、G2、H2、I2、J、K、M、又はNを含む。一部の実施形態では、抗TL1A抗体は、表1の抗体のうちのいずれか1つを含む。非限定的な例として、抗TL1A抗体は、抗体A219を含む。

10

20

30

40

50

【0312】

一部の実施形態では、疾患又は状態は、全身性硬化症（SSc）を含む。一部の実施形態では、疾患又は状態は、全身性硬化症関連間質性肺疾患（SSc-ILD）である。一部の実施形態では、疾患又は状態は、強皮症を含む。SScは、重症度及び患者の生活の質への影響が異なる複数の同時の疾患プロセスによって特徴付けられる。米国では、SSc-ILDを有する約50,000人を含む、約100,000人がSScを有し、発生率は増加している（Clinical Epidemiology 2019:11257-273; Pharos registry; scleroderma foundation）。10年生存率は、米国では約54～82%である。理論に束縛されるものではないが、全身性硬化症は、皮膚／内臓における過剰／進行性のコラーゲン沈着、小細動脈／動脈の重度の線維増殖性血管病変、及び／又は体液／細胞免疫によって生じる。線維症は、Tヘルパー1／Tヘルパー2（Th1／Th2）サイトカインの不均衡（コラーゲン合成によるより多くの線維症につながり、より多くの線維化促進サイトカイン（TGF-β、IL-4、IL-5、IL-13）に起因する、活性化されたマクロファージ、単球、及び樹状細胞の更なる血管損傷及び線維化促進因子（線維化促進及び炎症促進サイトカイン）、及び自己抗体を産生する活性化されたB細胞に関連する。

【0313】

一部の実施形態では、抗TL1A抗体で線維性疾患又は状態を治療する方法は、SScの治療を含む。一部の例では、抗TL1A抗体でSScを治療する方法は、抗線維化効果をもたらす。

【0314】

一部の実施形態では、疾患又は状態は、全身性硬化症関連間質性肺疾患（SSc-ILD）を含む。上記に加えて、SSc-ILDの治療のための支持体には、野生型マウスの肺に注射されたTL1Aが、DR3依存性線維症及びリモデリング（肺胞及び細気管支におけるコラーゲンの沈着の増加、筋線維芽細胞の増加及び平滑筋の厚さ）を促進し、TL1A誘導性線維症は、T細胞に依存しないが、DR3を必要とする（RAG2-／-及びRAGγc-／-、並びにWTマウスは、TL1A、DR3-／-マウスはTL1Aに感受性ではなかった）ことを示すデータが含まれる。DR3の阻害は、マウスモデルにおける肺線維症を低下させる（プレオマイシン及びチリダニアレルゲンタンパク質（HDM）は、マウスにおける肺線維症を誘導し、DR3-／-マウスは、プレオマイシン及びHDMに応答して気道リモデリング及び肺線維症に耐性を有し、DR3.Fcを使用したTL

1 A 遮断は、ブレオマイシン及びHDMモデルにおける線維症を予防する)。更に、SSc患者由来の構造細胞は、DR3を発現し、TL1Aに直接応答し得る(SSc患者の肺線維芽細胞は、IPF又は健常な対象由来の線維芽細胞よりも多くのDR3を発現し、肺線維芽細胞及び上皮細胞は、rTL1Aで処置された場合、ペリオスチン(線維化メ媒介物質)を分泌し、肺線維芽細胞は、rTL1Aで処置された場合、コラーゲンを合成する)。更に、SSc患者において、TL1Aの循環レベルが上昇する。したがって、TL1Aは、少なくとも以下によって示されるように、構造的な肺細胞を直接活性化し、炎症とは独立して線維症を誘導する：マウスモデルにおけるTL1Aの点滴注入は、DR3依存的に肺線維症を誘導するのに十分であり、TL1Aは、肺線維症を誘発するための機能的免疫系を必要とせず、TL1Aは、一次線維芽細胞の増殖を刺激し、TL1Aは、構造的肺細胞からのペリオスチン及びコラーゲンの発現を誘導する。

10

【0315】

一部の実施形態では、方法は、本明細書の疾患又は状態を有しない患者と比較して、より高いレベルのTL1Aを含む抗TL1A抗体で患者を治療することを含む。一部の実施形態では、方法は、本明細書の疾患又は状態を有しない患者と比較して、より高いレベルのDR3を含む抗TL1A抗体で患者を治療することを含む。例えば、本明細書の疾患又は状態を有しない患者は、炎症及び／又は線維症を有しない。TL1Aレベルは、対象由来の生物学的サンプルにおけるTL1Aタンパク質、RNA、及び／又はDNAのレベルを含む。

【0316】

本明細書に記載の抗TL1A抗体は、TL1A発現の増加の素因を有する患者の転帰を実質的に改善し得る。一例として、患者は、参照レベル(例えば、疾患又は状態を有しない対象から)と比較して、患者におけるTL1Aの発現の増加に基づいて、本明細書の抗TL1A抗体による治療のために選択される。患者は、TL1A発現の増加に関連する遺伝子型の存在を決定するために、遺伝子型決定アッセイによって決定されるTL1A発現の増加について選択され得る。TL1A及びTL1Aをコードする核酸(腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー15(TNFSF15))は、Entrez Gene: 9966; UniProtKB: O95150によって記載されるように提供される。

20

【0317】

一部の実施形態では、対象は、特定の治療のレシピエントである、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類、及び家畜及び狩猟動物を含むがこれらに限定されない任意の動物を指す。霊長類には、チンパンジー、カニクイザル、クモサル、及びマカク、例えば、アカゲザルが含まれる。齧歯類には、マウス、ラット、ウッドチャック、フェレット、ウサギ、及びハムスターが含まれる。家畜及び狩猟動物には、ウシ、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、バッファロー、ネコ科種、例えば、イエネコ、イヌ科種、例えば、イヌ、キツネ、オオカミ、鳥類種、例えば、ニワトリ、エミュー、ダチョウ、及び魚、例えば、マス、ナマズ、及びサーモンが含まれる。様々な実施形態において、対象は、過去に治療を必要とする状態を患っている、若しくは有しているとして診断された、又は特定された対象であってもよい。特定の実施形態では、対象は、ヒトである。様々な実施形態では、以前に状態に罹患している、又は状態を有すると診断された、又は特定された対象は、状態の治療を受けたことがあっても、受けななかったことがなくてもよい。一部の実施形態では、対象はまた、以前に状態を有すると診断されていない対象(すなわち、状態の1つ以上の危険因子を示す対象)であってもよい。特定の状態に対する治療の「必要がある対象」は、当該状態を有する対象、当該状態を有すると診断された対象、又は当該状態を発症するリスクがある対象であってもよい。一部の実施形態では、対象は、本明細書に記載される疾患又は状態と診断された「患者」である。一部の例、対象は、本明細書に開示される疾患又は状態に関連する症状(例えば、腹痛、けいれん、下痢、直腸出血、発熱、体重減少、疲労、食欲不振、脱水及び栄養失調、貧血、又は潰瘍)に罹患している。

30

40

【0318】

50

一部の実施形態では、「治療有効量」という用語は、対象又は哺乳動物において疾患又は状態を「治療する」のに有効な抗体の量を指す。一部の例では、薬剤の治療有効量は、疾患又は状態の症状の重症度を低下させる。一部の例では、疾患又は状態は、炎症性疾患又は状態を含む。一部の例では、疾患又は状態は、線維性疾患又は状態を含む。一部の例では、疾患又は状態は、肺の疾患又は状態を含む。疾患及び／又は状態の非限定的な例としては、特発性間質性肺炎、ウイルス誘導性肺線維症、喘息、COPD、肺サルコイドーシス、間質性肺疾患、細気管支炎、肺炎、血管炎、間質性肺炎、非特異的間質性肺炎、過敏性肺炎、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、アレルギー性鼻炎、及び嚢胞性線維症が挙げられる。

【0319】

一部の実施形態では、本明細書で使用される「治療する」又は「治療すること」という用語は、治療的処置及び予防的 (prophylactic) 又は予防 (preventative) 手段 (例えば、疾患の進行) の両方を指し、目的は、標的とされた病理学的状態を予防又は減速 (軽減) することである。治療的処置としては、状態を緩和すること、及び状態の症状を緩和することが含まれる。本明細書に提供される一部の態様では、治療を必要とする対象には、既に疾患又は状態を有する対象、及び疾患又は状態を発症しやすい対象が含まれる。疾患又は状態は、炎症性疾患又は状態を含み得る。

【0320】

医薬組成物は、治療有効量で送達されてもよい。正確な治療有効量は、所与の対象における治療の有効性に関し、最も有効な結果をもたらすであろう組成物の量である。この量は、治療化合物の特徴 (活性、薬物動態、薬理、生体利用効率を含む)、対象の生理学的状態 (粘性、性別、疾患の種類及び病期、全身状態、所与の用量に対する反応性、並びに薬剤の種類)、製剤中の薬学的に許容可能な担体の性質、及び投与経路をはじめとする様々な要因に依存して変化する。臨床及び薬理学分野の当業者であれば、例えば、化合物の投与に対する対象の反応をモニタリングし、それに応じて用量を調整するなど、日常的な実験を通して治療有効量を決定することができる。追加のガイダンスについては、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20th edition, Williams & Wilkins PA, USA) (2000) を参照されたい。

【0321】

疾患の治療について、抗体の適切な用量は、治療される疾患の種類、疾患の重症度及び経過、疾患の反応性、治療目的又は予防目的で抗体が投与されるか、過去の治療、及び患者の既往歴に依存する。用量は、何らかの合併症が生じた場合に個々の医師により、及び治療担当医の裁量で、調整することもできる。投与を行う医師は、最適な用量、投与方法及び反復率を決定することができる。TL1A抗体は、1回、又は数日～数か月続く一連の治療にわたって、又は治療がもたらされるか、若しくは疾患状態の減少が達成されるまで、投与され得る。治療期間は、対象の臨床的進行及び治療に対する反応性に依存する。特定の実施形態では、用量は、体重1kg当たり0.01µg～100mgであり、1日、1週、1月、又は1年に1回以上投与されてもよい。

【0322】

一態様では、炎症性疾患又は状態を治療する方法は、対象に抗TL1A抗体を投与することを含む。一部の実施形態では、対象に、最大約1000mgの用量が投与される。一部の実施形態では、対象に、約150mg～約1000mgの用量が投与される。一部の例では、用量は、約150mg～約900mg、約150mg～約800mg、約150mg～約700mg、約150mg～約600mg、約150mg～約500mg、約150mg～約400mg、約150mg～約300mg、約150mg～約200mg、約160mg～約1000mg、約160mg～約900mg、約160mg～約800mg、約160mg～約700mg、約160mg～約600mg、約160mg～約500mg、約160mg～約400mg、約160mg～約300mg、約160mg～約200mg、約170mg～約1000mg、約170mg～約900mg、約170

mg～約800mg、約170mg～約700mg、約170mg～約600mg、約170mg～約500mg、約170mg～約400mg、約170mg～約300mg、約170mg～約200mg、約175mg～約1000mg、約175mg～約900mg、約175mg～約800mg、約175mg～約700mg、約175mg～約600mg、約175mg～約500mg、約175mg～約400mg、約175mg～約300mg、約175mg～約200mg、約180mg～約1000mg、約180mg～約900mg、約180mg～約800mg、約180mg～約700mg、約180mg～約600mg、約180mg～約500mg、約180mg～約400mg、約180mg～約300mg、約180mg～約200mg、約190mg～約1000mg、約190mg～約900mg、約190mg～約800mg、約190mg～約700mg、約190mg～約600mg、約190mg～約500mg、約190mg～約400mg、約190mg～約300mg、約190mg～約200mg、約200mg～約1000mg、約200mg～約900mg、約200mg～約800mg、約200mg～約700mg、約200mg～約600mg、約200mg～約500mg、約200mg～約400mg、又は約200mg～約300mgである。一部の例では、用量は、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220、約230mg、約240mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900、約950mg、又は約1000mgである。

10

20

【0323】

一部の例では、抗TL1Aは、固定用量、例えば、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220、約230mg、約240mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900、約950mg、又は約1000mgで投与される。一部の例では、抗TL1Aは、対象の体重(kg)に基づいて投与される。例えば、抗TL1Aは、約0.15mg/kg～約20mg/kg、又は約0.15mg/kg、約1.0mg/kg、約1.5mg/kg、約2.0mg/kg、約2.5mg/kg、約3.0mg/kg、約3.5mg/kg、約4.0mg/kg、約4.5mg/kg、約5.0mg/kg、約5.5mg/kg、約6.0mg/kg、約6.5mg/kg、約7.0mg/kg、約7.5mg/kg、約8.0mg/kg、約8.5mg/kg、約9.0mg/kg、約9.5mg/kg、約10.0mg/kg、約11mg/kg、約12mg/kg、約13mg/kg、約14mg/kg、約15mg/kg、約16mg/kg、約17mg/kg、約18mg/kg、約19mg/kg、若しくは約20mg/kgの用量で投与される。

30

【0324】

一部の実施形態では、用量の抗TL1Aは、皮下投与される。一部の実施形態では、用量の抗TL1Aは、静脈内投与される。

【0325】

皮下注射の場合、用量は、1回又は複数回の注射で投与され得る。非限定的な例として、約800mgの抗TL1Aを含む用量は、約2、3、4、又は5回の注射で投与され得る。更なる例として、約800mgの抗TL1A抗体を含む用量は、約200mg/mLの約4回の注射で投与される。一部の実施形態では、用量は、1回の注射で投与され得る。例えば、約175～300mgの抗TL1Aを含む用量は、約175～250mg/mLの1回の注射で投与される。別の例として、約175～300mgの抗TL1Aを含む用量は、約175～200mg/mLの1回の注射で投与される。

40

【0326】

一部の実施形態では、抗TL1Aの用量及び／又は注射は、約3mL未満、約2.9mL未満、約2.8mL未満、約2.7mL未満、約2.6mL未満、約2.5mL未満、

50

約 2.4 mL 未満、約 2.3 mL 未満、約 2.2 mL 未満、約 2.1 mL 未満、約 2 mL 未満、約 1.9 mL 未満、約 1.8 mL 未満、約 1.7 mL 未満、約 1.6 mL 未満、約 1.5 mL 未満、約 1.4 mL 未満、約 1.3 mL 未満、約 1.2 mL 未満、約 1.1 mL 未満、約 1.0 mL 未満、約 0.9 mL 未満、約 0.8 mL 未満、又は約 0.7 mL 未満の体積で投与される。体積は、少なくとも約 0.5 mL であり得る。体積は、約 0.5 mL ～ 約 3 mL、約 0.5 mL ～ 約 2.9 mL、約 0.5 mL ～ 約 2.8 mL、約 0.5 mL ～ 約 2.7 mL、約 0.5 mL ～ 約 2.6 mL、約 0.5 mL ～ 約 2.5 mL、約 0.5 mL ～ 約 2.4 mL、約 0.5 mL ～ 約 2.3 mL、約 0.5 mL ～ 約 2.2 mL、約 0.5 mL ～ 約 2.1 mL、約 0.5 mL ～ 約 2 mL、0.5 mL ～ 約 1.9 mL、0.5 mL ～ 約 1.8 mL、0.5 mL ～ 約 1.7 mL、0.5 mL ～ 約 1.6 mL、約 0.5 mL ～ 約 1.0 mL、約 0.5 mL ～ 約 0.9 mL、約 0.5 mL ～ 約 0.8 mL、約 0.6 mL ～ 約 3 mL、約 0.6 mL ～ 約 2.9 mL、約 0.6 mL ～ 約 2.8 mL、約 0.6 mL ～ 約 2.7 mL、約 0.6 mL ～ 約 2.6 mL、約 0.6 mL ～ 約 2.5 mL、約 0.6 mL ～ 約 2.4 mL、約 0.6 mL ～ 約 2.3 mL、約 0.6 mL ～ 約 2.2 mL、約 0.6 mL ～ 約 2.1 mL、約 0.6 mL ～ 約 2.0 mL、約 0.6 mL ～ 約 1.9 mL、約 0.6 mL ～ 約 1.8 mL、約 0.6 mL ～ 約 1.7 mL、約 0.6 mL ～ 約 1.6 mL、約 0.6 mL ～ 約 1.5 mL、約 0.6 mL ～ 約 1.4 mL、約 0.6 mL ～ 約 1.3 mL、約 0.6 mL ～ 約 1.2 mL、約 0.6 mL ～ 約 1.1 mL、約 0.6 mL ～ 約 1.0 mL、約 0.6 mL ～ 約 0.9 mL、約 0.6 mL ～ 約 0.8 mL、約 0.7 mL ～ 約 3 mL、約 0.7 mL ～ 約 2.9 mL、約 0.7 mL ～ 約 2.8 mL、約 0.7 mL ～ 約 2.7 mL、約 0.7 mL ～ 約 2.6 mL、約 0.7 mL ～ 約 2.5 mL、約 0.7 mL ～ 約 2.4 mL、約 0.7 mL ～ 約 2.3 mL、約 0.7 mL ～ 約 2.2 mL、約 0.7 mL ～ 約 2.1 mL、約 0.7 mL ～ 約 2.0 mL、約 0.7 mL ～ 約 1.9 mL、約 0.7 mL ～ 約 1.8 mL、約 0.7 mL ～ 約 1.7 mL、約 0.7 mL ～ 約 1.6 mL、約 0.7 mL ～ 約 1.5 mL、約 0.7 mL ～ 約 1.4 mL、約 0.7 mL ～ 約 1.3 mL、約 0.7 mL ～ 約 1.2 mL、約 0.7 mL ～ 約 1.1 mL、約 0.7 mL ～ 約 1.0 mL、約 0.7 mL ～ 約 0.9 mL、又は約 0.7 mL ～ 約 0.8 mL であり得る。一部の実施形態では、各用量及び／又は注射における抗 T L 1 A の濃度は、約 155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、又は 225 mg/mL 以上の抗 T L 1 A である。
【0327】

一部の実施形態では、方法は、1 回超の用量の抗 T L 1 A を投与することを含む。後続の用量は、第 1 の用量と同じ量、より少ない、又はより大きい量の抗 T L 1 A を有し得る。後続の用量は、前の用量の約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は 31 日後に投与され得る。後続の用量は、前の用量の約 1、2、3、又は 4 週間後に投与され得る。1 つ以上の用量は、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は 20 用量であり得る。非限定的な例では、抗 T L 1 A は、任意選択で隔週で、約 6 用量で投与される。別の非限定的な例では、抗 T L 1 A は、任意選択で毎週、約 12 用量で投与される。一部の実施形態では、1 つ以上の用量の抗 T L 1 A が、誘導期間中に投与される。誘導期間は、約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は 15 週間であり得る。非限定的な例として、誘導期間は、約 12 週間である。誘導期間の後、対象は、例えば、維持期間中に追加用量の抗 T L 1 A で更に治療され得る。一部の実施形態では、維持期間は、1、2、3、4、5、6、又は 7 日ごと、又は 1、2、3、又は 4 週間ごとに抗 T L 1 A を投与することを含む。例示的な実施形態では、維持期間は、2 又は 4 週間ごとに抗 T L 1 A を投与することを含む。非限定的な実施形態では、第 1 の用量は、i . v . 用量であり、1 つ以上の後続の用量は、s . c . 用量である。一部の実施形態では、1 つ以上の用量は、i . v . 用量である。一部の実施形態では、1 つ以上の用量は、s . c . 用量である。一部の実施形態では、誘導期間は、i . v . 投与を含む。一部の実施

形態では、維持期間は、s . c . 投与を含む。

【0328】

一部の実施形態では、本方法は、第1の用量の抗TL1Aを対象に投与することを含む。一部の実施形態では、この用量は、約250mg～約1000mgの抗TL1A、約400mg～約600mg、約700mg～約800mg、又は約250mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、約900mg、約925mg、約950mg、若しくは約1000mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第1の用量は、約800mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第1の用量は、皮下投与される約800mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第1の用量は、静脈内投与される約500mgの抗TL1Aを含む。

10

【0329】

一部の実施形態では、本方法は、第1の時点で第1の用量の抗TL1A、及び第2の時点で第2の用量の抗TL1Aを対象に投与することを含む。一部の例では、第2の時点は、第1の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の例では、第2の時点は、第1の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の例では、第2の用量は、第1の用量と同じ量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第2の用量は、第1の用量と異なる量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第2の用量は、約150mg～約700mg、約150mg～約300mg、約150mg～約225mg、約175mg～約225mg、約400mg～約600mg、約450mg～約550mg、約475mg～約525mg、又は約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220、約230mg、約240mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、若しくは約700mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第2の用量は、第1の用量の約1週間後に皮下投与される約175～300mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第2の用量は、第1の用量の約2週間後に静脈内投与される約500mgの抗TL1Aを含む。

20

30

【0330】

一部の実施形態では、本方法は、第3の時点で第3の用量の抗TL1Aを対象に投与することを含む。一部の例では、第3の時点は、第2の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の例では、第3の時点は、第2の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の例では、第3の用量は、第2の用量と同じ量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第3の用量は、第2の用量と異なる量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第3の用量は、約150mg～約700mg、約150mg～約300mg、約150mg～約225mg、約175mg～約225mg、約400mg～約600mg、約450mg～約550mg、約475mg～約525mg、又は約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220、約230mg、約240mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、若しくは約700mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第3の用量は、第2の用量の約1週間後に皮下投与される約175～300mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第3の用量は、第2の用量の約2週間後に静脈内投与される約500mgの抗TL1Aを含む。

40

【0331】

50

一部の実施形態では、本方法は、第4の時点で第4の用量の抗TL1Aを対象に投与することを含む。一部の例では、第4の時点は、第3の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の例では、第4の時点は、第3の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の例では、第4の用量は、第3の用量と同じ量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第4の用量は、第3の用量と異なる量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第4の用量は、約150mg～約700mg、約150mg～約300mg、約150mg～約225mg、約175mg～約225mg、約400mg～約600mg、約450mg～約550mg、約475mg～約525mg、又は約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220、約230mg、約240mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、若しくは約700mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第4の用量は、第3の用量の約1週間後に皮下投与される約175～300mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第4の用量は、第3の用量の約2週間後に静脈内投与される約500mgの抗TL1Aを含む。

10

【0332】

一部の実施形態では、本方法は、第5の時点で第5の用量の抗TL1Aを対象に投与することを含む。一部の例では、第5の時点は、第4の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の例では、第5の時点は、第4の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の例では、第5の用量は、第4の用量と同じ量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第5の用量は、第4の用量と異なる量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第5の用量は、約150mg～約700mg、約150mg～約300mg、約150mg～約225mg、約175mg～約225mg、約400mg～約600mg、約450mg～約550mg、約475mg～約525mg、又は約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220、約230mg、約240mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、若しくは約700mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第5の用量は、第4の用量の約1週間後に皮下投与される約175～300mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第5の用量は、第4の用量の約2週間後に静脈内投与される約500mgの抗TL1Aを含む。

20

30

【0333】

一部の実施形態では、本方法は、第6の時点で第6の用量の抗TL1Aを対象に投与することを含む。一部の例では、第6の時点は、第5の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の例では、第6の時点は、第5の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の例では、第6の用量は、第5の用量と同じ量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第6の用量は、第5の用量と異なる量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第6の用量は、約150mg～約700mg、約150mg～約300mg、約150mg～約225mg、約175mg～約225mg、約400mg～約600mg、約450mg～約550mg、約475mg～約525mg、又は約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220、約230mg、約240mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、若しくは約700mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第6の用量は、第5の用量の約1週間後に皮下投与される約175～300mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第6の用量は、第5の用量の約2週間後に静脈内投与される約500mgの抗TL1Aを含む。

40

50

【0334】

一部の実施形態では、本方法は、第7の時点で第7の用量の抗TL1Aを対象に投与することを含む。一部の例では、第7の時点は、第6の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の例では、第7の時点は、第6の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の例では、第7の用量は、第6の用量と同じ量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第7の用量は、第6の用量と異なる量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第7の用量は、約150mg～約700mg、約150mg～約300mg、約150mg～約225mg、約175mg～約225mg、約400mg～約600mg、約450mg～約550mg、約475mg～約525mg、又は約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220、約230mg、約240mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、若しくは約700mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第7の用量は、第6の用量の約1週間後に皮下投与される約175～300mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第7の用量は、第6の用量の約2週間後に静脈内投与される約500mgの抗TL1Aを含む。

10

【0335】

一部の実施形態では、本方法は、第8の時点で第8の用量の抗TL1Aを対象に投与することを含む。一部の例では、第8の時点は、第7の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の例では、第8の時点は、第7の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の例では、第8の用量は、第7の用量と同じ量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第8の用量は、第7の用量と異なる量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第8の用量は、約150mg～約700mg、約150mg～約300mg、約150mg～約225mg、約175mg～約225mg、約400mg～約600mg、約450mg～約550mg、約475mg～約525mg、又は約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220、約230mg、約240mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、若しくは約700mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第8の用量は、第7の用量の約1週間後に皮下投与される約175～300mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第8の用量は、第7の用量の約2週間後に静脈内投与される約500mgの抗TL1Aを含む。

20

30

【0336】

一部の実施形態では、本方法は、第9の時点で第9の用量の抗TL1Aを対象に投与することを含む。一部の例では、第9の時点は、第8の時点の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は31日後である。一部の例では、第9の時点は、第8の時点の約1、2、3、又は4週間後である。一部の例では、第9の用量は、第8の用量と同じ量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第9の用量は、第8の用量と異なる量の抗TL1Aを含む。一部の例では、第9の用量は、約150mg～約700mg、約150mg～約300mg、約150mg～約225mg、約175mg～約225mg、約400mg～約600mg、約450mg～約550mg、約475mg～約525mg、又は約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220、約230mg、約240mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、若しくは約700mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第9の用量は、第8の用量の約1週間後に皮下投与される約175～300mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第9の用

40

50

量は、第 8 の用量の約 2 週間後に静脈内投与される約 500 mg の抗 T L 1 A を含む。

【0337】

一部の実施形態では、本方法は、第 10 の時点で第 10 の用量の抗 T L 1 A を対象に投与することを含む。一部の例では、第 10 の時点は、第 9 の時点の約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は 31 日後である。一部の例では、第 10 の時点は、第 9 の時点の約 1、2、3、又は 4 週間後である。一部の例では、第 10 の用量は、第 9 の用量と同じ量の抗 T L 1 A を含む。一部の例では、第 10 の用量は、第 9 の用量と異なる量の抗 T L 1 A を含む。一部の例では、第 10 の用量は、約 150 mg ～約 700 mg、約 150 mg ～約 300 mg、約 150 mg ～約 225 mg、約 175 mg ～約 225 mg、約 400 mg ～約 600 mg、約 450 mg ～約 550 mg、約 475 mg ～約 525 mg、又は約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、若しくは約 700 mg の抗 T L 1 A を含む。例示的な実施形態では、第 10 の用量は、第 9 の用量の約 1 週間後に皮下投与される約 175 ～300 mg の抗 T L 1 A を含む。例示的な実施形態では、第 10 の用量は、第 9 の用量の約 2 週間後に静脈内投与される約 500 mg の抗 T L 1 A を含む。

10

【0338】

一部の実施形態では、本方法は、第 11 の時点で第 11 の用量の抗 T L 1 A を対象に投与することを含む。一部の例では、第 11 の時点は、第 10 の時点の約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は 31 日後である。一部の例では、第 11 の時点は、第 10 の時点の約 1、2、3、又は 4 週間後である。一部の例では、第 11 の用量は、第 10 の用量と同じ量の抗 T L 1 A を含む。一部の例では、第 11 の用量は、第 10 の用量と異なる量の抗 T L 1 A を含む。一部の例では、第 11 の用量は、約 150 mg ～約 700 mg、約 150 mg ～約 300 mg、約 150 mg ～約 225 mg、約 175 mg ～約 225 mg、約 400 mg ～約 600 mg、約 450 mg ～約 550 mg、約 475 mg ～約 525 mg、又は約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、若しくは約 700 mg の抗 T L 1 A を含む。例示的な実施形態では、第 11 の用量は、第 10 の用量の約 1 週間後に皮下投与される約 175 ～300 mg の抗 T L 1 A を含む。例示的な実施形態では、第 11 の用量は、第 10 の用量の約 2 週間後に静脈内投与される約 500 mg の抗 T L 1 A を含む。

20

30

【0339】

一部の実施形態では、本方法は、第 12 の時点で第 12 の用量の抗 T L 1 A を対象に投与することを含む。一部の例では、第 12 の時点は、第 11 の時点の約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は 31 日後である。一部の例では、第 12 の時点は、第 11 の時点の約 1、2、3、又は 4 週間後である。一部の例では、第 12 の用量は、第 11 の用量と同じ量の抗 T L 1 A を含む。一部の例では、第 12 の用量は、第 11 の用量と異なる量の抗 T L 1 A を含む。一部の例では、第 12 の用量は、約 150 mg ～約 700 mg、約 150 mg ～約 300 mg、約 150 mg ～約 225 mg、約 175 mg ～約 225 mg、約 400 mg ～約 600 mg、約 450 mg ～約 550 mg、約 475 mg ～約 525 mg、又は約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 40

40

50

0 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、若しくは約 700 mg の抗 T L 1 A を含む。例示的な実施形態では、第 12 の用量は、第 11 の用量の約 1 週間後に皮下投与される約 175 ～ 300 mg の抗 T L 1 A を含む。例示的な実施形態では、第 12 の用量は、第 11 の用量の約 2 週間後に静脈内投与される約 500 mg の抗 T L 1 A を含む。

【0340】

一部の実施形態では、本方法は、第 13 の時点で第 13 の用量の抗 T L 1 A を対象に投与することを含む。一部の例では、第 13 の時点は、第 12 の時点の約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は 31 日後である。一部の例では、第 13 の時点は、第 12 の時点の約 1、2、3、又は 4 週間後である。一部の例では、第 13 の用量は、第 12 の用量と同じ量の抗 T L 1 A を含む。一部の例では、第 13 の用量は、約 150 mg ～ 約 700 mg、約 150 mg ～ 約 300 mg、約 150 mg ～ 約 225 mg、約 175 mg ～ 約 225 mg、約 400 mg ～ 約 600 mg、約 450 mg ～ 約 550 mg、約 475 mg ～ 約 525 mg、又は約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、若しくは約 700 mg の抗 T L 1 A を含む。例示的な実施形態では、第 13 の用量は、第 12 の用量の約 1 週間後に皮下投与される約 175 ～ 300 mg の抗 T L 1 A を含む。例示的な実施形態では、第 13 の用量は、第 12 の用量の約 2 週間後に静脈内投与される約 500 mg の抗 T L 1 A を含む。

10

20

【0341】

一部の実施形態では、本方法は、第 14 の時点で第 14 の用量の抗 T L 1 A を対象に投与することを含む。一部の例では、第 14 の時点は、第 13 の時点の約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は 31 日後である。一部の例では、第 14 の時点は、第 13 の時点の約 1、2、3、又は 4 週間後である。一部の例では、第 14 の用量は、第 13 の用量と同じ量の抗 T L 1 A を含む。一部の例では、第 14 の用量は、約 150 mg ～ 約 700 mg、約 150 mg ～ 約 300 mg、約 150 mg ～ 約 225 mg、約 175 mg ～ 約 225 mg、約 400 mg ～ 約 600 mg、約 450 mg ～ 約 550 mg、約 475 mg ～ 約 525 mg、又は約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、若しくは約 700 mg の抗 T L 1 A を含む。例示的な実施形態では、第 14 の用量は、第 13 の用量の約 1 週間後に皮下投与される約 175 ～ 300 mg の抗 T L 1 A を含む。例示的な実施形態では、第 14 の用量は、第 13 の用量の約 2 週間後に静脈内投与される約 500 mg の抗 T L 1 A を含む。

30

40

【0342】

一部の実施形態では、本方法は、第 15 の時点で第 15 の用量の抗 T L 1 A を対象に投与することを含む。一部の例では、第 15 の時点は、第 14 の時点の約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又は 31 日後である。一部の例では、第 15 の時点は、第 14 の時点の約 1、2、3、又は 4 週間後である。一部の例では、第 15 の用量は、第 14 の用量と同じ量の抗 T L 1 A を含む。一部の例では、第 15 の用量は、約 150 mg ～ 約 700 mg、約 150 mg ～ 約 300 mg、約 150

50

mg～約225mg、約175mg～約225mg、約400mg～約600mg、約450mg～約550mg、約475mg～約525mg、又は約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220、約230mg、約240mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、若しくは約700mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第15の用量は、第14の用量の約1週間後に皮下投与される約175～300mgの抗TL1Aを含む。例示的な実施形態では、第15の用量は、第14の用量の約2週間後に静脈内投与される約500mgの抗TL1Aを含む。

【0343】

対象が治療に応答する一部の実施形態では、対象は、維持段階で抗TL1Aで更に治療される。非限定的な例として、治療は、1～約20用量、1～約12用量、1～約6用量、約6用量、又は約12用量を含む。一部の実施形態では、維持段階は、約150mg～約250mg、約150mg～約225mg、約150mg～約200mg、約175mg～約225mg、約175～約200mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220、約230mg、約240mg、又は約250mgの抗TL1Aを1つ以上の用量で投与することを含む。一部の例では、維持は、1、2、3、又は4週間ごとに用量の抗TL1Aの投与を含む。一部の例では、維持は、2週間ごとに約175mg～約300mgの用量の投与を含む。一部の例では、維持は、4週間ごとに約175mg～約300mgの用量の投与を含む。一部の例では、投与は、皮下である。一部の例では、投与は、静脈内である。

【0344】

一態様では、治療方法は、対象に、0日目に第1の用量、7日目に第2の用量、14日目に第3の用量、21日目に第4の用量、28日目に第5の用量、35日目に第6の用量、42日目に第7の用量、49日目に第8の用量、56日目に第9の用量、63日目に第10の用量、70日目に第11の用量、77日目に第12の用量を投与することを含み、任意選択で、84日目に第13の用量が投与される。一部の実施形態では、第1の用量は、約500～1000mg又は約800mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第2の用量は、約175～300mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第3の用量は、約175～300mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第4の用量は、約175～300mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第5の用量は、約175～300mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第6の用量は、約175～300mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第7の用量は、約175～300mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第8の用量は、約175～300mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第9の用量は、約175～300mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第10の用量は、約175～300mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第11の用量は、約175～300mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第12の用量は、約175～300mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第13の用量は、約175～300mgの抗TL1Aを含む。抗TL1Aは、例えば、本明細書に開示される組成物中で皮下投与され得る。対象が治療に応答する一部の実施形態では、対象は、維持段階で抗TL1Aで更に治療される。一部の例では、維持は、2週間ごとに約175mg～約300mgの用量の投与を含む。一部の例では、維持は、4週間ごとに約175mg～約300mgの用量の投与を含む。一部の例では、維持投与は、皮下である。一部の例では、維持投与は、静脈内である。非限定的な実施形態では、第1の用量は、i.v. 用量であり、1つ以上の後続の用量は、s.c. 用量である。例えば、一部の例では、誘導期間は、i.v. 投与を含み、維持期間は、s.c. 投与を含む。

【0345】

一態様では、治療方法は、対象に、0日目の第1の用量、14日目の第2の用量、28日目の第3の用量、42日目の第4の用量、56日目の第5の用量、70日目の第6の用

10

20

30

40

50

量、及び任意選択で84日目の第7の用量を投与することを含む。一部の実施形態では、第1の用量は、約400～600mg又は約500mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第2の用量は、約400～600mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第3の用量は、約400～600mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第4の用量は、約400～600mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第5の用量は、約400～600mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第6の用量は、約400～600mgの抗TL1Aを含む。一部の実施形態では、第7の用量は、約400～600mgの抗TL1Aを含む。抗TL1Aは、例えば、本明細書の組成物を約250mLなど投与に適した体積に希釈することによって、静脈内投与され得る。一部の例では、維持は、2週間ごとに約175mg～約300mgの用量の投与を含む。一部の例では、維持は、4週間ごとに約175mg～約300mgの用量の投与を含む。一部の例では、維持投与は、皮下である。一部の例では、維持投与は、静脈内である。非限定的な実施形態では、第1の用量は、i.v.用量であり、1つ以上の後続の用量は、s.c.用量である。例えば、一部の例では、誘導期間は、i.v.投与を含み、維持期間は、s.c.投与を含む。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0346】

以下の実施例は、本明細書に記載の実施形態を例示するものであり、本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。特定の材料が言及される範囲では、それは単に例示の目的のためであり、制限することを意図しない。当業者は、発明能力を行使することなく、本開示の範囲から逸脱することなく、同等の手段又は反応物を開発し得る。

【0347】

実施例1：ヒト化抗TL1A抗体の設計

2つの異なる戦略を採用して、哺乳動物細胞で良好に発現し、TL1A結合を保持し、高い単量体含量を示すヒト化バリエーションを特定した。

【0348】

第一の戦略は、ASXという名称の過去にヒト化されたバリエーションを利用するものであり、当該バリエーションは、高い単量体含量（98%）を示し、追加の変異誘導のための鑄型として良好に発現する（小規模の一過性培養では30μg/mL）。しかし、ASXは、8個の重鎖残基と7個の軽鎖残基という相当数のマウスフレームワーク残基を含有しており、免疫原性リスクをもたらす可能性がある。ASXの重鎖と軽鎖の鑄型を使用して、マウスフレームワーク残基を、最も密接に関連するヒト生殖細胞系列フレームワークに相当するヒト残基へと、体系的に変異誘導した。この戦略の目標は、マウスのフレームワーク残基の総数を減らすことと同時に、ASXの好ましい発現特性及び溶解性を維持することであった。ASXは、15個のマウスフレームワーク残基を含有していたため、作製及び試験され得た個別バリエーションの数は2¹⁵（32，768）個となった（マウス残基又はヒト残基のいずれかに各位置を限定する）。

【0349】

第二の戦略は、c34という名称の過去にヒト化されたバリエーションを利用するものであり、当該バリエーションは発現良好であり（小規模の一過性培養において、17μg/mL）、追加の変異誘導の鑄型としたとき、完全ヒト生殖細胞系列のフレームワーク内で結合に最適化されたCDRを含有する。c34の大規模発現は、予想外に次善の単量体含量（55～60%）であった。c34の重鎖と軽鎖の鑄型を使用して、特定のフレームワーク残基を、オリジナルのマウス抗体フレームワークに相当するマウス残基へと、体系的に変異誘導した。この戦略の目標は、c34の好ましい発現特性を維持しながら、可能な限り少ない（潜在的な免疫原性リスクを最小化する）マウスフレームワーク残基を導入することによって、c34の溶解性（単量体含量）を改善することであった。

【0350】

両戦略について、最初のアプローチは、様々なフレームワーク残基を一度に一つずつスキップし、バリエーションを発現させ、特徴解析を行うことであった。したがって、ヒトフレ

ームワーク残基は、バリエーション A S X に導入された。バリエーション A S X のヒトフレームワーク残基は c 3 4 とは異なっており、逆に、マウスフレームワーク変異は、バリエーション c 3 4 に導入された。このマウスフレームワーク残基は、A S X とは異なっている。最初のスクリーンによって、鑄型抗体により呈された特性に最小限の影響しか与えなかった特定のフレームワーク残基及び C D R 残基が特定された。一方で他の変異はより強力な影響を及ぼしており、ある場合には好ましい影響であり、他方では好ましくない影響であった。続いて位置スクリーンから得られた情報を、反復及び組み合わせで使用して、好ましい特性を有する複数のバリエーションを特定した。重要なことは、段階的、反復的、及び組み合わせ的にアプローチを適用することによって、32, 768 個の個別バリエーションの発現及び特徴解析を必要とせず、有益なバリエーションが特定されたことである。

10

【0351】

特定の例では、グルタミンからアスパラギン酸又はグルタミン酸へ、単独で、又は他の変異と組み合わせた変異誘導を評価した。

【0352】

更に両戦略について、特定の C D R 残基も変異誘導して、発現と溶解性への影響を判定した。例えば、H C D R 2、H C D R 3、及び L C D R 3 において、限られた数の変異を試験した。フレームワークで使ったアプローチと同様に、変異は主に、結合アフィニティを強化するとして過去に特定されたオリジナルのマウス C D R の残基又は変異に限定された。

【0353】

最後に、両戦略について、重鎖及び軽鎖の「シャッフリング」が使用された。具体的には、適切なバリエーションの特定プロセスを加速させるために、少数のマウスフレームワーク残基を含有し、高い単量体含有の抗体の発現に対して好ましい影響を与える特定のヒト軽鎖をプロセスの早期に特定し、様々な操作された重鎖とペア形成させた。

20

【0354】

ある特定の設計された抗体の例を、表 1 に示す。

【0355】

30

40

50

【表 7 - 1】

表 1. 選択された抗 T L 1 A 抗体の可変領域配列

抗体	重鎖可変領域 配列番号	軽鎖可変領域 配列番号
A15	108	203
A29	108	205
A30	108	204
A31	136	205
A32	137	205
A33	137	202
A34	107	208
A35	138	208
A36	139	208
A37	140	208
A38	141	208
A39	142	208
A40	143	208
A41	115	208
A42	144	208
A43	145	208
A44	146	208
A45	120	208
A46	147	208
A47	148	208
A48	108	210
A49	108	211
A50	108	212
A51	108	213
A52	108	214
A53	146	208
A54	149	208
A55	109	208
A56	108	215
A57	150	202
A58	125	202

10

20

30

40

【 0 3 5 6 】

50

【表 7 - 2】

抗体	重鎖可変領域 配列番号	軽鎖可変領域 配列番号
A59	117	202
A60	151	202
A61	152	202
A62	153	202
A63	154	202
A64	121	202
A65	128	202
A66	155	202
A67	122	202
A68	123	202
A69	156	202
A70	157	202
A71	158	202
A72	131	202
A73	157	205
A74	158	205
A75	131	205
A76	159	202
A77	160	202
A78	124	202
A79	107	208
A81	139	208
A82	140	208
A83	144	208
A85	136	209
A86	136	216
A87	136	217
A88	136	218
A89	136	219
A90	136	220
A91	133	202
A92	161	202
A93	162	202

10

20

30

40

【 0 3 5 7 】

50

【表 7 - 3】

抗体	重鎖可変領域 配列番号	軽鎖可変領域 配列番号
A94	124	202
A95	131	205
A96	128	205
A97	121	202
A98	122	202
A99	123	202
A100	107	204
A101	140	204
A102	115	204
A103	120	204
A104	139	204
A105	143	204
A107	108	202
A108	156	205
A109	133	205
A110	125	205
A111	150	205
A112	117	205
A113	124	205
A114	121	205
A115	122	205
A116	123	205
A117	151	205
A118	153	205
A119	159	205
A120	154	205
A121	163	204
A122	113	204
A123	112	204
A124	164	204
A125	105	204
A126	114	204
A127	118	204

10

20

30

40

【 0 3 5 8 】

【表 7 - 4】

抗体	重鎖可変領域 配列番号	軽鎖可変領域 配列番号
A128	111	204
A129	110	204
A130	121	205
A132	128	206
A133	121	206
A134	122	206
A135	133	206
A136	125	206
A137	121	207
A138	122	207
A139	110	207
A140	110	202
A141	111	207
A142	111	202
A143	136	202
A144	111	204
A145	133	201
A146	125	201
A147	117	201
A148	121	201
A149	122	201
A150	128	201
A151	124	201
A152	131	201
A153	133	205
A154	125	205
A155	121	205
A156	122	205
A157	104	204
A158	101	204
A159	119	204
A160	102	204
A161	165	204

10

20

30

40

【 0 3 5 9 】

50

【表 7 - 5】

抗体	重鎖可変領域 配列番号	軽鎖可変領域 配列番号
A162	106	204
A163	166	204
A164	167	204
A165	139	205
A166	146	205
A167	120	205
A168	147	205
A169	126	205
A170	135	205
A171	168	205
A172	130	205
A173	127	205
A174	132	205
A175	126	201
A176	135	201
A177	168	201
A178	130	201
A179	127	201
A180	132	201
A181	107	202
A182	138	202
A183	140	202
A184	145	202
A185	147	202
A186	144	202
A187	120	202
A188	115	202
A189	146	202
A190	141	202
A191	142	202
A192	143	202
A193	109	205
A194	103	205

10

20

30

40

【 0 3 6 0 】

【表 7 - 6】

抗体	重鎖可変領域 配列番号	軽鎖可変領域 配列番号
A195	169	205
A196	129	205
A197	116	205
A198	134	205
A199	109	201
A200	103	201
A201	169	201
A202	129	201
A203	116	201
A204	134	201
A205	109	202
A206	103	202
A207	169	202
A208	129	202
A209	116	202
A210	134	202
A211	108	201
A212	107	201
A213	106	201
A214	111	201
A215	110	201
A216	112	201
A217	101	201
A218	119	201
A219	104	201
A220	102	205
A221	105	201
A222	114	201
A223	103	202
A224	116	201
A500	301	303
A501	302	303
AJ	420	430
AK	421	431
AM	422	432
AN	427	437

10

20

30

40

【0361】

本明細書で使用される場合、A（数）とは、この表の抗体を指す。例えば、本明細書で使用されるA15は、表1のA15を指す。

【0362】

実施例2：ヒト化抗TL1A抗体の生成及び特徴解析

実施例1で設計されたヒト化抗TL1A抗体を作製し、特徴解析を行った。

【0363】

ヒト化抗体のクローニング

対象のヒト化バリエーションのリーダー配列、並びに重鎖可変領域及び軽鎖可変領域をコー

50

ドするDNAを、それぞれ、pFuse1-hIgG1-Fc1 (InvivoGen社) 及びpFuse2-CLig-hk (InvivoGen社) へとクローニングした。ASX-HC及びc34-HCという名称の2つの個別のヒト化重鎖鑄型、並びにASX-LC、cH3-1、c34-LC、cXL3-13-LC及びcXL3-15-LCという名称の4つの個別のヒト化軽鎖鑄型を全てクローニングした。

【0364】

この鑄型に変異を導入するために、QuickChange Site Directed Mutagenesis Kit (Agilent社、カタログ番号#200518) を製造業者の指示に従って使用した。簡潔に述べると、ミニプレップ二本鎖プラスミドDNA、所望の変異を含有する2つの合成オリゴヌクレオチドプライマー、PfuTurbo (登録商標) DNAポリメラーゼ、及び温度サイクラーを使用して、変異誘導を実施した。温度サイクルを行った後、産生物をDpn Iで処理した。対象の変異を含有するニック済みベクターDNAを使用して、細菌を形質転換した。続いて、コロニーをピッキングし、DNAを配列解析して変異誘導を確認した。続いてこれを哺乳動物細胞のFreeStyle293-Fのトランスフェクションに使用した。

【0365】

抗体発現

FreeStyle293-F細胞において、バリエーションの小規模(3mL、6ウェル)発現を、以下の様式で行った。トランスフェクションの1日前、又は2日前に、細胞を継代して、トランスフェクション当日に密度が 1×10^6 細胞/mL未満となるようにした。典型的には、これは、1日前に $6 \sim 7 \times 10^5$ 細胞/mLで、又は2日前に 4×10^5 細胞/mLで継代することを意味した。トランスフェクションは、細胞生存率が90%を超える場合にのみ実施された。トランスフェクションの日に、Opti-MEM培地を37℃に温め、3mLのトランスフェクション当たり 3.3×10^6 細胞を使用して、細胞を 1.1×10^6 細胞/mLに再懸濁した。各トランスフェクションについて、合計3µgのDNAを使用した。簡潔に述べると、トランスフェクションは、1:3の重鎖:軽鎖の比で、重鎖プラスミド及び軽鎖プラスミドを使用した。3mLのトランスフェクションのために、4µLの293フェクチンを96µLのOpti-MEMに添加し、100µLのDNA混合物と合わせ、25℃で20~30分間インキュベートした。続いてこの混合物を2.8mLの細胞に滴加し、プレートをインキュベーターに移し、175rpmで最大120時間、回転台上に置いた。96~120時間後、トランスフェクトされた細胞及び上清を1200rpmで5分間、遠心分離することによって、トランスフェクション上清を収集した。上清を清潔な管に移し、3900rpmで10分間、再度遠心分離を行って、残りの細胞残渣を全て除去した。上清を0.45mmのPESシリンジフィルターを通して濾過し、次の工程まで4℃で保存した。

【0366】

抗体発現の定量

抗体発現をELISAにより定量した。簡潔に述べると、Corning Costar 3366 96ウェル丸底高結合プレートを、50mLのPBS中の抗カップ(2µg/mL)で4℃で一晩コーティングした。プレートをPBS-0.05%Tween20 (PBS-T)で3回洗浄し、100µLの1%のBSA/PBSで、25℃で1時間ブロッキングした。ブロッキングを除去し、5倍希釈した培養上清を添加し、プレート全体に2倍連続希釈した。各プレートはまた、1µg/mLで開始して3倍連続希釈したIgG標準を含んだ。サンプルを25℃で1時間インキュベートし、プレートをPBS-Tで3回洗浄し、BSA/PBS中で1:4000に希釈した50µLの抗Fc HRP二次(Southern Biotech番号2048-05)を25℃で1時間添加した。プレートをPBS-Tで3回洗浄し、50µLのUltra TMB ELISA基質(Thermo番号34028)を添加後、最大15分間発色させた。反応は、50µLの2NH₂SO₄の添加によって終了させ、A450nmを測定した。3mL規模のトランスフェクションから得られた抗体発現レベルを表2に示す。

10

20

30

40

50

【 0 3 6 7 】

【 表 8 - 1 】

表 2. 抗 T L 1 A 抗体の発現、結合、及び分析的 S E C 特徴解析 (ND、未決定)

バリエ ント	発現(μ g/mL)	KD(pM)	単量体%	マウス FR	HC 鋳型	LC 鋳型
15	21	ND	87	8	ASX	cH3-1
29	18	65	65	10	ASX	c34
30	29	77	90	8	ASX	cXL3-13
31	11	92	73	2	c34	c34
32	10	111	78	2+D	c34	c34
33	21	81	54	0+D	c34	c34
34	35	<50	97	14	ASX	ASX
35	36	72	91	14	ASX	ASX
36	40	<50	87	13	ASX	ASX
37	40	34	95	14	ASX	ASX
38	28	103	75	14	ASX	ASX
39	15	125	83	14	ASX	ASX
40	30	<50	87	13	ASX	ASX
41	20	16	96	14	ASX	ASX
42	30	<50	88	14	ASX	ASX
43	18	51	90	14	ASX	ASX
44	ND	ND	ND	13	ASX	ASX
45	15	85	90	13	ASX	ASX
46	27	63	72	13	ASX	ASX
47	18	82	78	12	ASX	ASX
48	22	76	92	14	ASX	ASX
49	26	92	65	13	ASX	ASX
50	33	19	94	14	ASX	ASX
51	16	<50	93	14	ASX	ASX
52	29	27	91	13	ASX	ASX
53	26	126	84	13	ASX	ASX
54	25	83	94	15+D	ASX	ASX
55	22	91	99	15+E	ASX	ASX
56	15	116	71	14	ASX	ASX
57	20	191	59	1	c34	c34
58	9	112	67	1	c34	c34

【 0 3 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

バリエ ント	発現(μ g/mL)	KD(pM)	単量体%	マウス FR	HC 鋳型	LC 鋳型
59	11	136	78	2	c34	c34
60	19	168	57	0	c34	c34
61	15	127	44	1	c34	c34
62	21	150	58	1	c34	c34
63	20	132	52	0	c34	c34
64	2	90	97	0	c34	c34
65	7	97	69	1	c34	c34
66	19	150	49	1	c34	c34
67	4	89	97	1	c34	c34
68	2	74	92	1	c34	c34
69	12	136	64	0+E	c34	c34
70	15	149	54	1	c34	c34
71	18	150	55	2	c34	c34
72	13	159	61	3	c34	c34
73	8	128	71	3	c34	c34
74	10	141	70	4	c34	c34
75	8	259	95	5	c34	c34
76	19	ND	50	0	c34	c34
77	12	ND	50	2	c34	c34
78	3	ND	86	2	c34	c34
79	42	ND	98	14	ASX	ASX
81	31	ND	88	13	ASX	ASX
82	26	ND	92	14	ASX	ASX
83	29	ND	74	14	ASX	ASX
85	25	130	49	1	c34	c34
86	26	129	55	1	c34	c34
87	26	121	52	1	c34	c34
88	9	81	63	2	c34	c34
89	31	117	55	1	c34	c34
90	19	107	53	1	c34	c34
91	14	132	63	1	c34	c34
92	20	121	49	1	c34	c34
93	12	117	63	2	c34	c34

【 0 3 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

バリエ アント	発現(μ g/mL)	KD(pM)	単量体%	マウス FR	HC 鋳型	LC 鋳型
94	5	81	91	2	c34	c34
95	13	105	92	5	c34	c34
96	7	95	99	3	c34	c34
97	2	71	97	0	c34	c34
98	7	140	98	1	c34	c34
99	3	102	95	1	c34	c34
100	39	84	84	7	ASX	cXL3-13
101	23	96	81	7	ASX	cXL3-13
102	19	104	75	7	ASX	cXL3-13
103	11	107	90	6	ASX	cXL3-13
104	26	108	70	6	ASX	cXL3-13
105	23	110	58	6	ASX	cXL3-13
107	55	71	85	8	ASX	c34
108	9	55	83	2+E	c34	c34
109	9	50	96	3	c34	c34
110	7	56	95	3	c34	c34
111	17	68	61	3	c34	c34
112	6	54	93	4	c34	c34
113	2	50	99	4	c34	c34
114	1	51	99	2	c34	c34
115	3	58	99	3	c34	c34
116	1	53	99	3	c34	c34
117	16	94	80	2	c34	c34
118	21	83	70	3	c34	c34
119	15	87	77	2	c34	c34
120	12	85	64	2	c34	c34
121	24	106	77	6	ASX	cXL3-13
122	22	112	85	6	ASX	cXL3-13
123	18	104	76	5	ASX	cXL3-13
124	21	91	83	6	ASX	cXL3-13
125	10	116	98	6	ASX	cXL3-13
126	4	123	99	5	ASX	cXL3-13
127	8	70	94	6	ASX	cXL3-13

【 0 3 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 4】

バリエ アント	発現(μ g/mL)	KD(pM)	単量体%	マウス FR	HC 鋳型	LC 鋳型
128	17	111	84	4	ASX	cXL3-13
129	17	99	92	5	ASX	cXL3-13
130	1	75	99	2	c34	c34
132	6	62	99	2	c34	cXL3-13
133	1	58	99	1	c34	cXL3-13
134	3	55	99	2	c34	cXL3-13
135	7	56	74	2	c34	cXL3-13
136	6	53	84	2	c34	cXL3-13
137	2	50	96	0	c34	cXL3-15
138	5	69	99	1	c34	cXL3-15
139	35	74	78	5	ASX	cXL3-15
140	26	73	75	5	ASX	c34
141	27	108	81	4	ASX	cXL3-15
142	25	126	68	4	ASX	c34
143	16	85	57	0	c34	c34
144	ND	ND	ND	4	ASX	cXL3-13
145	20	70	78	2	c34	c34
146	25	65	84	2	c34	c34
147	26	63	87	3	c34	c34
148	2	46	98	1	c34	c34
149	7	48	99	2	c34	c34
150	15	59	83	2	c34	c34
151	5	57	96	3	c34	c34
152	36	58	73	4	c34	c34
153	9	49	97	3	c34	c34
154	8	66	92	3	c34	c34
155	1	67	99	2	c34	c34
156	2	94	99	3	c34	c34
157	6	69	93	4	ASX	cXL3-13
158	6	66	91	3	ASX	cXL3-13
159	4	69	99	4	ASX	cXL3-13
160	7	94	99	4	ASX	cXL3-13
161	11	72	59	4	ASX	cXL3-13

【 0 3 7 1 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 5】

バリエ アント	発現(μ g/mL)	KD(pM)	単量体%	マウス FR	HC 鋳型	LC 鋳型
162	9	75	79	3	ASX	cXL3-13
163	22	51	60	4	ASX	cXL3-13
164	23	58	61	4	ASX	cXL3-13
165	19	59	53	8	ASX	c34
166	13	57	76	8	ASX	c34
167	9	42	96	8	ASX	c34
168	16	62	85	8	ASX	c34
169	8	47	90	3	c34	c34
170	9	49	93	3	c34	c34
171	13	50	80	5	c34	c34
172	7	40	96	3	c34	c34
173	4	40	99	4	c34	c34
174	4	43	98	4	c34	c34
175	31	45	86	2	c34	c34
176	18	48	80	2	c34	c34
177	35	52	67	4	c34	c34
178	18	43	85	2	c34	c34
179	16	79	93	3	c34	c34
180	17	58	94	3	c34	c34
181	46	60	87	7	ASX	c34
182	39	67	74	7	ASX	c34
183	38	65	82	7	ASX	c34
184	30	61	73	7	ASX	c34
185	30	56	66	6	ASX	c34
186	38	67	66	7	ASX	c34
187	27	56	72	6	ASX	c34
188	31	63	87	7	ASX	c34
189	44	76	71	6	ASX	c34
190	32	57	69	7	ASX	c34
191	21	57	80	7	ASX	c34
192	27	55	70	6	ASX	c34
193	16	55	68	10+E	ASX	c34
194	16	51	87	9+E	ASX	c34

【 0 3 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 6】

バリア ント	発現(μ g/mL)	KD(pM)	単量体%	マウス FR	HC 鋳型	LC 鋳型
195	12	56	82	5+E	c34	c34
196	7	54	97	3+E	c34	c34
197	7	54	97	3+E	c34	c34
198	9	53	95	3+E	c34	c34
199	28	50	93	9+E	ASX	c34
200	24	52	99	8+E	ASX	c34
201	25	58	82	4+E	c34	c34
202	13	59	87	2+E	c34	c34
203	18	62	89	2+E	c34	c34
204	11	53	84	2+E	c34	c34
205	27	55	86	8+E	ASX	c34
206	20	50	98	7+E	ASX	c34
207	ND	ND	ND	3+E	c34	c34
208	ND	ND	ND	1+E	c34	c34
209	14	58	66	1+E	c34	c34
210	15	70	61	1+E	c34	c34
211	42	58	96	9	ASX	c34
212	33	50	99	8	ASX	c34
213	29	49	99	4	ASX	c34
214	27	51	97	5	ASX	c34
215	20	48	77	6	ASX	c34
216	24	49	97	6	ASX	c34
217	15	43	99	4	ASX	c34
218	13	51	96	5	ASX	c34
219	21	50	99	5	ASX	c34
220	18	50	99	6	ASX	c34
221	23	51	98	7	ASX	c34
222	29	60	96	6	ASX	c34
223	19	62	98	7+E	ASX	c34
224	15	76	92	2+E	c34	c34

10

20

30

40

【0373】

ヒトTL1Aへの抗体結合

ヒトTL1A (Fitzgerald社、#30R-AT070) に結合する抗体を、ELISAにより定量した。簡潔に述べると、Corning Costar 3366 96ウェル丸底高結合プレート、50 μ LのPBS中のTL1A (1 μ g/mL) で4℃で一晩コーティングした。プレートをPBS-0.05% Tween 20 (PBS-T) で3回洗浄し、100 μ Lの1%のBSA/PBSで、25℃で1時間ブロッキングした。ブロッキングを除去し、5倍希釈した培養上清を添加し、プレート全体に2倍連続希釈した。サンプルを25℃で1時間インキュベートし、プレートをPBS-Tで3回洗浄

50

し、BSA/PBS中で1:4000に希釈した50 µLの抗Fc HRP二次を25℃で1時間添加した。プレートをPBS-Tで3回洗浄し、50 µLのUltra TMB ELISA基質を添加後、最大15分間発色させた。反応は、50 µLの2NH₂SO₄の添加によって終了させ、A450nmを測定した。非精製培養上清を使用したヒトTL1Aに対するELISA滴定によって決定される抗体アフィニティを表2に示す。

【0374】

抗体の精製

抗体を、Dynabeads Protein A (ThermoFisher Scientific社、カタログ番号10002D)が含まれる。まず、培養上清を、Amicon Ultra-4 Centrifugal Filter Unit (30,000MWCO、MilliporeSigma、カタログ番号C7719)を使用して、製造業者の指示に従って濃縮した。穏やかなボルテックスによってDynabeadsを再懸濁し、100 µLをEppendorf管に移した。磁石を使用してビーズを保持し、保管緩衝液を除去し、ビーズを、0.5mLの20mMリン酸ナトリウム、150mM NaCl、pH7.4 (EB、平衡緩衝液)で洗浄した。培養上清からの合計最大24 µgのIgGをビーズに添加し、ビーズが再懸濁されるまで穏やかに混合した。必要に応じて、抗体上清をEBで希釈した。管を振とう台上に横向きに配置し、25℃、500rpmで10分間混合した。続いて、ビーズを、10,000rpmで、30秒間microfugeを使用して、管の底部に収集した。ビーズを保持するために磁石を使用して、上清を除去した。ビーズを、0.5mLの20mMリン酸ナトリウム、500mM NaCl、pH7.4を用いて一回洗浄し、続いて50mMリン酸ナトリウム、pH6.0でもう一度洗浄した。ビーズを、10,000rpmで30秒間microfugeを使用して、管の底部に収集した。精製した抗体を、25℃で2分間穏やかに混合しながら、20 µLの50mMの酢酸ナトリウム (pH3.5)を使用してビーズから溶出させた。ビーズを保持するために磁石を使用して、溶出液を1.1 µLの1MのTris、pH8.5を含む新鮮な管に移して、サンプルのpHを中和した。次いでこのサンプルを10,000rpmで2分間遠心分離し、新たな管に移して、残ったDynabeadsを確実に除去した。精製されたサンプルの濃度は、DeNovix DS-11 Spectrophotometer/Fluorometer、緩衝液ブランク、及び1% IgG溶液に対し、280nmで13.70の質量吸光係数を使用して決定した。

【0375】

サイズ排除クロマトグラフィー

抗体をサイズ排除クロマトグラフィー (SEC)により分析し、単量体の割合パーセントを決定し、何らかの高分子量凝集体の混入種を特定した。0.1~1 µg/µLの濃度のプロテインA精製された抗体の15 µLの総体積を、Shimadzu UPLC機器でWaters SECカラム (Acquity UPLC BEH SEC、200 Å、1.7 µm、4.6 x 150mm)を使用し、0.2mL/分の流量及び30℃のカラムオープン温度で分析した。標準的なPBSを移動相として使用して、280nmでの吸光度を使用して、タンパク質溶出を監視した。非対称性の溶出プロファイルを示した一部の試験抗体クローンについては、pH6.0の350mM NaClを補充したPBS緩衝液を利用して、カラムマトリクスとの非特異的相互作用を減少させた。主ピーク (単量体)のパーセント値は、Shimadzuソフトウェアを使用して計算された。代表的なサンプルプロファイルを図1A~Cに示す。精製抗体バリエーションの単量体含有量を表2に示す。

【0376】

実施例3：低下したエフェクター機能を有するヒト化抗TL1A抗体の設計

特定の例では、抗体の潜在的なエフェクター機能を低下させることが有益な場合がある。FcγR及びC1q結合を除去する点変異、FcγR及びC1q結合を除去するクロスサブクラスFc設計、並びにFcγR及びC1q結合を除去する糖鎖工学を含む、エフェクター機能を低下させるための複数の戦略が記載されている。代表的な例は、表3に強調されている。

【 0 3 7 7 】

【 表 9 】

表 3. エフェクター機能を無効化するための代表的なアプローチ

変異	効果
E233P	Fc γ RI、II、III への結合の低下
IgG4 における S228P、L235E SPLE	Fc γ RI への結合の低下
L235E	Fc γ Rs への結合の低下
L234A、L235A	Fc γ RI、II、III への結合の低下
L234A、L235A、G237A	Fc γ RI、II、III、C1q への結合の低下
L234A、L235A、P329G	Fc γ RI、II、III、C1q への結合の低下
L234F、L235E、P331S	Fc γ RI、II、III、C1q への結合の低下
L234A、L235E、G237A	Fc γ RI、II、III、C1q への結合の低下
L234A、L235E、G237A、P331S	Fc γ RI、II、III、C1q への結合の低下
L234A、L235A、G237A、P238S、 H268A、A330S、P331S(IgG1 σ)	Fc γ RI、IIa、IIb、IIIa への結合の低下
L234A、L235A、P329A	Fc γ RI、II、III、C1q への結合の低下
G236R、L328R	Fc γ RI、II、III への結合の低下
G237A	Fc γ RII への結合の低下
F241A	C1q への結合の低下
V264A	C1q への結合の低下
D265A	Fc γ RI、II、III への結合の低下
D265A、N297A	Fc γ RI、II、III、C1q への結合の低下
D265A、N297G	Fc γ RI、II、III、C1q への結合の低下
D270A	C1q への結合の低下
N297A、G、D、Q	N 連結型グリコシル化の除去 Fc γ RI、II、III、C1q への結合の低下
P329A、G、R	C1q への結合の低下
A330L	C1q への結合の低下
P331A、S	C1q 結合の減少
IgG2	Fc γ Rs への結合の低下
IgG4	Fc γ Rs への結合の低下、 補体系を活性化しない
S228P	IgG4 Fab アーム交換の予防
S228P、F234A、L235A(IgG4)	Fc γ RI、IIa、IIIa への結合の低下
IgG2-IgG4 クロスサブクラス(IgG2/G4)	Fc γ RI、II、III、C1q への結合の低下
IgG2-IgG3 クロスサブクラス	Fc γ Rs への結合の低下、 C1q への結合の低下
H268Q、V309L、A330S、 P331S(IgG2m4)	Fc γ RI、II、III、C1q への結合の低下
V234A、G237A、P238S、H268A、 V309L、A330S、P331S(IgG2 σ)	Fc γ RI、IIa、IIb、IIIa、C1q への結合の低下
高マンノースグリコシル化	C1q への結合の低下

10

20

30

40

【 0 3 7 8 】

エフェクター機能が無効化された抗体を発現するために、実施例 2 及び表 1 に開示された抗体の軽鎖可変領域をカッパ軽鎖定常領域でクローニングし、一方、重鎖可変領域を、表 3、表 13、表 9B、又は他の場所に開示されたものなどの改変 IgG1 重鎖骨格、又は改変 IgG2 骨格、又は改変 IgG4 骨格、又は非改変 IgG2 又は IgG4 骨格でクローニングする。

【 0 3 7 9 】

C1q 結合及び C3 補体結合アッセイを使用して、CDC 活性に対する様々な Fc 操作

50

法の影響を評価することができる。精製抗体をPBS中で希釈し、連続希釈物をマイクロタイタープレート上に4℃で12～18時間プレティングする。プレートを、25℃で1% (v/v) のTween-20を含有する5%のゼラチン/PBSで1時間ブロッキングする。続いて、プレートを、PBS中の10% (v/v) のヒト血清とインキュベートし、1% (v/v) のTween-20を含有するPBS中のHRPコンジュゲートウサギ抗C1q (Bioss Inc.) の1:500希釈を使用して、C1q結合を検出する。C3補体結合を試験するために、1:1000希釈されたウサギ抗C3 (abcam社) を使用して、続いて1:2000希釈されたHRPコンジュゲートニワトリ抗ウサギIgG (abcam社) を使用する。プレートは、実施例1の抗体定量アッセイについて記載されたように作製される。EC50値は、GraphPad Prism (Sunnyvale, CA) を使用して、データを対数 (アゴニスト) 対応答変数勾配 (4パラメータ) モデルに適合させて計算する。

10

【0380】

更に、バリエーションは、単離されたC1qの結合について特徴解析されてもよい。MaxiSorp384ウェルプレート (Thermo Scientific, Nunc) を、4℃で12～18時間、50mMの炭酸緩衝液 (pH9.6 (コート緩衝液)) 中の連続希釈した抗体を用いてコーティングする。プレートを、0.05%のポリソルベート20、pH7.4を含有するリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で洗浄し、0.5%のBSA、0.05%のポリソルベート20、15ppmのプロクリン、及び10%のブロッカーカゼイン (Thermo Scientific)、pH7.4を含有するPBSでブロッキングする。25℃で1時間インキュベーションした後、プレートを洗浄する。ヒトC1q (Quidel社、カリフォルニア州サンディエゴ) の同じ緩衝液の溶液を加え、1.5時間インキュベートする。結合したC1qは、20ng/mLビオチン化マウス抗マウス抗C1q (Hycult biotech社、ヒトC1qと交差反応する) を1.5時間添加し、続いて西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) コンジュゲートストレプトアビジン (GE Healthcare Life Sciences社) を1時間添加することによって検出される。コーティング効率をチェックするために、いくつかのコーティングウェルは、最初の2回のインキュベーション工程については緩衝液のみを添加され、ウェルがC1q結合の測定に使用されるときはヤギ抗ヒトFab'2-HRPを添加され、ストレプトアビジン-HRPが添加される。プレートは、各インキュベーション工程の後、洗浄される。ペルオキシダーゼ活性は、基質の3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン (TMB) (Kirkegaard & Perry Laboratories社) を用いて検出される。反応を1Mリン酸で停止させ、吸光度を450nmで測定する。用量反応性の結合曲線は、4パラメータモデルに当てはめ、EC50は、GraphPad Prism (カリフォルニア州サンニール) を使用して計算される。

20

30

【0381】

ADCC活性に対する様々なFc工学アプローチの影響を、可溶性FcγR受容体結合ELISAを使用して評価する。可溶性ヒトFcγRI、FcγRIIb及びFcγRII (FcγRIIのF158及びV158多型形態の両方への結合アフィニティが評価される) は、受容体の細胞外ドメインのC末端にGly-His6-グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) を有する組換え融合タンパク質として発現される。MaxiSorp384ウェルプレートを、コート緩衝液中の1μg/mLのヒトFcγRでコーティングする。プレートを洗浄し、0.5% BSA、15ppm Proclonを含有するPBS、pH7.4でブロッキングする。1時間のインキュベーションの後、プレートを洗浄し、0.5%のBSA、0.05%のポリソルベート20、15ppmのプロクリン、pH7.4を含有するPBS中の3倍連続希釈の抗体をプレートに添加し、2時間インキュベートする。結合力に起因する結合感受性の増強のために、免疫複合体は、抗ヒト抗体を使用して形成される。結合した抗体は、実施例1に記載されるように、Ultra TMB基質を使用し、HRPコンジュゲートヤギ抗ヒトカッパ (Southern Biotech社) で検出される。反応が終了し、プレートは上述のように読み取ら

40

50

れる。野生型抗体（Fc 改変なし）の用量依存的結合曲線は、Graph Pad Prism（Sunnyvale, CA）4パラメータ曲線フィッティングプログラムに適合させる。バリエーション対野生型の相対アフィニティは、適切な濃度で等価な ng/ml の野生型濃度を割ることによって推定される。

【0382】

更に、バリエーションは、メーカーの指示に従い、Fc エフェクターバイオアッセイ（Promega 社）で直接試験される。これらのアッセイには、FcγRIIIa-H ADCP Bioassay（Promega、カタログ番号 G9901）、ADCC Reporter Bioassays、FcγRIIIa F Variant（Promega、カタログ番号 G9798）、ADCC Reporter Bioassays、FcγRIIIa V Variant（Promega、カタログ番号 G7015）が含まれる。バリエーションは、抗 hu Ig 抗体を使用して小さな免疫複合体（IC）を形成させることによって、単量体 Ig 及び小さな IC の両方として、試験される。

10

【0383】

ユーロピウム系の ADCC アッセイを実施する。簡潔に述べると、末梢血リンパ球（PBL）を、Ficoll Paque Plus 勾配遠心分離により単離する。PBL を収集し、RPMI 1640、10% FCS で洗浄し、細胞培養培地中に再懸濁させる。細胞を、 2.5×10^6 細胞/ml に希釈する。標的細胞は、BADTA（2, 2':6', 2''-テルピリジン-6, 6''-ジカルボン酸アセトキシメチルエステル）で標識される：細胞を、Accutase（Millipore 社）を添加することによって収集し、一回洗浄して、 1×10^6 細胞/ml に希釈する。次いで、 1×10^6 細胞当たり 2.5 μL の BADTA を添加し、5% CO₂ で、37℃ で 35 分間インキュベートする。標識後、細胞を 10 ml の培養培地で希釈し、200 × g で 10 分間遠心分離し、上清を吸引する。この工程を培養培地 / 2 mM のプロベニシドで 3 回繰り返し、サンプルを 1×10^5 細胞/ml に希釈し、300 × g で 5 分間遠心分離し、上清を取り除き、50 μL をバックグラウンド対照用のウェルにピペットした。エフェクター（PBL）と標的細胞の最終比は 25 : 1 である。

20

【0384】

対照には以下が含まれる：（1）バックグラウンド：100 μL の培地で希釈した 50 μL のアリコート、（2）自発的溶解：50 μL の標識された標的細胞懸濁液プラス 100 μL の培養培地を、37℃ で 2 時間インキュベートし、（3）最大溶解：50 μL / ウェルの標識された標的細胞懸濁液プラス 100 μL の Triton X-100（PBS 中 0.5%）を 37℃ で 2 時間インキュベートし、（4）抗体を含まない溶解対照：50 μL / ウェルの標識された標的細胞懸濁液及び 50 μL の培養培地プラス 50 μL のエフェクター細胞を 37℃ で 2 時間インキュベートし、（5）エフェクター細胞を含まない溶解対照：標識された標的細胞懸濁液 50 μL / ウェル、使用した最高濃度の 50 μL の培養培地プラス抗体を添加し、37℃ で 2 時間インキュベートする。

30

インキュベーション期間の終了時に、96 ウェルプレートで 100 rpm で遠心分離する。各上清 20 μL を OptiPlate HTRF-96（Packard）に移し、200 μL のユーロピウム溶液を添加し、振とう機上で 15 分間インキュベートする。蛍光は、時間分解蛍光として測定され、自発的な放出と特異的な放出が計算される。

40

【0385】

CDC アッセイを実施する。簡潔に述べると、標的細胞を洗浄し、 1×10^5 細胞/ml に希釈し、100 μL / ウェル（ 10^4 細胞）を 96 ウェル平底マイクロタイタープレートに添加する。被験抗体の滴定曲線を、1 μg / mL で開始する連続希釈を使用して作成する。抗体をプレートに添加し、穏やかに混合し、次いで、37℃ / 5% CO₂ インキュベーターに 30 分間置く。次いで、新鮮な溶解した胎児ウサギ補体（Cedarlane CL3441、凍結乾燥した 1 ml、4 ml の二重蒸留水で希釈したばかり）を 25 μL 添加し、穏やかに混合し、プレートを 37℃ / 5% CO₂ インキュベーターで 30 分間インキュベートした。インキュベーション期間の後、50 μL の上清を取り除き、10

50

0 μ L の Cell Titer Glo. 試薬 (Promega Corp.) を残りの 100 μ L の上清に添加する。プレートを軌道振とう機上に 2 分間置き、100 μ L / ウェルを黒色発光マイクロタイタープレート (Costar) に移して、発光を測定する。対照には以下が含まれた：(1) 培地対照 (標的細胞プラス 50 μ L 培地)、(2) 最大溶解対照 (標的細胞プラス 50 μ L 0.5% の Triton X-100)、(3) 補体対照 (標的細胞プラス 25 μ L 培地プラス 25 μ L 補体)。

【0386】

本明細書に提供及び記載されるように、Fc バリエーションは、エフェクター機能を低下させるように設計され、続いて、(i) 効果的に精製／製造される能力 (表 11)、(ii) 抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性 (ADCC) を低下させる能力、及び (iii) 補体依存性細胞傷害性を低下させる能力について試験された。試験した被験物質は、重鎖配列番号 368～380 を含む。使用された重鎖は、配列番号 381 を含む軽鎖と対形成された。組換え TL1A 抗原に対して、ELISA 滴定プロファイル及び EC50 を生成した (「EC50」、表 12)。興味深いことに、Fc 変異は、選択変異／Fc 変異体について、単量体含有量によって測定されるように、純度に影響を及ぼした (表 11、野生型 IgG1 対照)。

【0387】

CDC 活性の低下

被験物質を、TL1A 発現 HEK293 標的細胞に対する CDC 活性について評価し、陰性対照のヒト IgG4 アイソタイプ対照と比較した。リツキサン (抗 CD20) を、CD20 発現 Raji 細胞に対する陽性技術対照として使用した。全ての被験物質は、未処理対照に加えて、10 μ g / mL の最終最高濃度、それに続く 5 倍連続希釈 (合計で 7 点) で、三重で使用された。細胞を、被験物質とともに 37℃ で 15 分間インキュベートし、次いで最終濃度 25% のヒト補体を用いて、37℃、5% CO₂ で 3 時間処理した。インキュベーション後、フローサイトメトリー分析の前に、細胞を洗浄し、最終濃度 5 μ g / mL のヨウ化プロピジウム (P.I.) 中に再懸濁した。全ての細胞を、サンプル収集中にフローサイトメトリーにより検証した。データを XY チャート上にプロットし、濃度の対数に対する P.I. 陽性細胞の割合をグラフ化し、非線形回帰曲線に適合させた。全ての被験物質の存在下での細胞傷害性は、アイソタイプ対照の存在下での細胞傷害性とは区別されなかった (表 12)。リツキサン処理を用いた Raji 標的細胞に対しては、CDC 生物活性が観察された。

【0388】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 11. エフェクター機能の低下について試験された抗 T L 1 A 抗体

クラス	Fc 配列 番号	重鎖配列番号	mg/mL	mg	純度	
					SDS- PAGE	SEC- HPLC
IgG1、タンパク質バリエーション	326	368	2.65	10.60	95%	90%
	323	369	1.15	12.65	95%	92%
	329	370	3.22	10.62	90%	89%
	338	371	1.61	11.27	95%	92%
	344	372	3.43	10.29	95%	91%
	332	373	1.51	15.10	95%	93%
	363	374	2.85	11.40	95%	92%
	364	375	1.55	10.85	95%	92%
IgG1、グリカンノックアウト	356	376	2.33	9.32	90%	90%
	350	377	1.36	12.24	95%	92%
IgG4	365	378	1.78	19.58	95%	82%
	366	379	2.33	18.64	90%	81%
	367	380	5.08	15.24	95%	90%
対照	-	-	3.70	5.55	95%	97%

【0389】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 1 2. 抗 T L 1 A 抗体のエフェクター機能

クラス	Fc 配列番号	重鎖配列番号	EC50 (nM)	ADCC	CDC
IgG1、タンパク質バリエーション	326	368	0.222	ND	ND
	323	369	0.215	100ng/mL	ND
	329	370	0.188	ND	ND
	338	371	0.220	10μg/mL	ND
	344	372	0.346	ND	ND
	332	373	0.347	ND	ND
	363	374	0.329	ND	ND
	364	375	0.330	ND	ND
IgG1、グリカンノックアウト	356	376	0.340	ND	ND
	350	377	0.293	ND	ND
IgG4	365	378	0.299	ND	ND
	366	379	0.324	ND	ND
	367	380	0.252	ND	ND

【0390】

CDC 活性の低下

被験物質及び I g G 4 アイソタイプ対照の特徴解析のために、抗体依存性細胞介在性細胞傷害性 (A D C C) レポーターアッセイを H E K 2 9 3 T L 1 A 細胞に対して実施した。エフェクター細胞として、ヒト F c - ガンマー R I I I a V 1 5 8 (高アフィニティ) を発現するように操作されたレポーター細胞株が提供される。

【0391】

被験物質を、10 μg / mL の最高濃度で評価した (被験物質なし対照に加えて、合計 7 ポイントの対数希釈)。処理条件を三重で試験し、エフェクター細胞及び標的細胞を、5 % C O 2 で、37 °C で 6 時間共培養した。R a j i 標的細胞を陽性対照として使用し、最高濃度 10 μg / mL のリツキサン処理、7 点の対数連続希釈、及び処理なし対照を用いた。被験物質 502 の処理は、ルシフェラーゼレポーター遺伝子の活性において、用量依存的な増加をもたらした。5044 の処理は、最も高い試験された濃度でレポーター活性の増加をもたらした。残りの被験物質は、レポーター活性を誘導しなかった (表 1 2)。

【0392】

実施例 4 : 全血アッセイにおける効力及び種選択性の特徴解析

候補抗体パネルの相対的な効力は、1 nM 及び 10 nM で抗体を使用してヒト血液中のインターフェロンガンマ放出の阻害を決定することによって、最初に評価された。全ての抗体は強力な活性を示し、A 2 1 9 は最も強力な候補のうちの 1 つであるようであった (表 4)。

【0393】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 4. 抗 T L 1 A でのヒト血液におけるインターフェロンガンマ放出の阻害

クローン	1nM の Ig での阻害%	10nM の Ig での阻害%
A147	51.3	72.4
A212	46.8	71.2
A213	48.6	69.8
A217	46.0	72.2
A219	59.8	75.2
A220	36.9	63.2

10

【 0 3 9 4】

次いで、バリエントのうちの 3 つを、複数のヒト血液ドナーを使用して、ヒト血液中のインターフェロンガンマ放出の阻害について特徴解析し、より広範な濃度（0.01～100nM）にわたって抗体を試験した。バリエント A 2 1 2、A 2 1 3、及び A 2 1 9 の代表的な阻害プロファイルを図 2 に示す。複数のヒトドナーからのインターフェロンガンマ放出の阻害のためのこれらのバリエント、及び 1 D 1 と称される対照抗体の平均 I C 5 0 値を表 5 に示す。

20

【 0 3 9 5】

【表 1 3】

表 5. I C 5 0 値

クローン	平均	SD
A212	51.3	72.4
A213	46.8	71.2
A219	48.6	69.8
1D1	46.0	72.2

30

【 0 3 9 6】

実施例 5：抗 T L 1 A 抗体の特性

40

抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 の物理的及び化学的特性を表 1 8 に示す。表 1 8. A 2 1 9 の物理的及び化学的特性

【 0 3 9 7】

50

【表 1 4】

【表 1 8】

特性	説明
分子量 ¹	143,938ダルトン
抗体クラス/サブクラス	IgG1
グリコシル化	A219は、単一の部位、重鎖のAsn296にN連結型炭水化物結合を有する。主なグリコシル化種はGOFである
TL1A結合アフィニティ (K _D) ²	ヒトTL1A 59.0+/-15.6pM カニクイザルTL1A 36.3+/-12.8pM マウスTL1A 顕著な結合なし
特異性	組換えタンパク質として試験された、密接に関連するヒトサイトカインTNFSF6(FasL)、TNFSF10(TRAIL)、及びTNFSF14(LIGHT)への結合はない
減衰係数 ³	1.410mg ⁻¹ .mL.cm ⁻¹
pI	8.8

1 アミノ酸配列から計算された非グリコシル化分子量

2 3つの独立した測定、+/-標準偏差

3 アミノ酸配列から算出された減衰係数

【0398】

実施例 6：大腸炎の動物モデル

大腸炎の動物モデルにおける、抗TL1A抗体の有効性が実施される。抗TL1A抗体は、ジ-又はトリ-ニトロベンゼンスルホン酸（D/TNBS）又はオキサゾロンの直腸内投与によって誘導された急性大腸炎の齧歯類モデル、及び飲料水中でのDSSの投与又はCD45RB^{hi}T細胞の移入によって誘発される慢性大腸炎の齧歯類モデルにおいて、試験される。DNBS及びオキサゾロンは、限局性の潰瘍及び炎症を誘導する。DSS投与は、びらん性病変及び炎症性浸潤を特徴とする、消化管の強固な全身性炎症を誘導する。これら全てのモデルの症状には、通常は下痢、潜血、体重減少が含まれ、稀に直腸脱が含まれる。予防的モデルにおいて、抗体治療は、大腸炎誘導性化合物の投与開始時に開始される。治療モデルにおいては、抗体治療は、誘導の開始から数日後に開始される。重量、便の硬さ、及び潜血に対する治療の効果、並びに上皮の完全性及び炎症性浸潤の程度に対する顕微鏡的効果を判定する。毎日の臨床スコアリングは、便の硬さ、及び潜血の存在に基づいて行われ、疾患活動性指数（DAI：disease activity index）スコアを得る。

【0399】

実施例 7：薬理学、薬物動態学、及び毒物学の試験の概要

抗TL1A抗体A219は、ヒト腫瘍壊死因子様サイトカイン1A（TL1A）に高いアフィニティ及び特異性で結合し、インビトロ及びエクスピボ細胞系アッセイでTL1A機能活性を中和する。A219は、類似のアフィニティ（それぞれ0.06nM及び0.04nMのKD値）でヒト及びカニクイザルのTL1Aの両方に結合する。更に、A219は、TL1Aに特異的であり、他の腫瘍壊死因子スーパーファミリー（TNFSF）メンバーに結合しない。A219は、0.27nMのIC50で、TF-1機能アッセイにおいて、ヒトTL1A誘導カスパーゼ活性化を遮断する。A219は、0.056mg／

kg以上の用量を投与されたサル由来の全血中の末梢血単核細胞（PBM C）からのTL1A媒介性インターフェロンガンマ放出を阻害する。更に、循環可溶性（sTL1A）濃度の用量依存的増加が、これらのサルにおいて全ての用量レベルで観察された。これは、全身性sTL1Aレベルが、A219による標的係合のための有用なPDマーカーであり得ることを示唆する。

【0400】

A219の非臨床薬物動態（PK）は、サルにおいて特徴解析され、ヒトにおいて提案される隔週の投与レジメンを支持した。A219の非臨床PKは、より低い用量で標的媒介性薬物動態（TMDD）を示すモノクローナル抗体、及び標的媒介性クリアランス経路を飽和させるより高い用量レベルでの線形PKについて、予想されるとおりである。

【0401】

A219は、最大6週間、IV注射を介して毎週1回、サルに投与された（7回の合計用量）。6週間反復用量毒性試験において、サルへのA219のIV投与後に観察された知見の全てではないが、そのほとんどは、免疫能のある動物への外来タンパク質（ヒト化モノクローナル抗体）の投与に応答して、ADAの生成に二次的であると考えられた。心電図（ECG）、毎日及び詳細な毎週の臨床観察、並びに関連する組織／器官の顕微鏡的評価に基づいて、最大300mg/kg/週のA219の週1回のIV投与の6週間の間、サルにおいて心血管、中枢神経系（CNS）、又は呼吸器系の影響は観察されなかった。この試験における臨床的に関連する無観察有害作用レベル（NOAEL）は、300mg/kg/週（試験された最大用量）であると考えられた。ヒト又はサル組織との組織交差反応性試験では、A219のオフターゲット結合は認められなかった。6週間の反復用量毒性試験中に、ヒトPBM C又は全血サイトカイン放出アッセイにおいても、サルにおいても、A219関連サイトカイン放出はなかった。A219は、Fcエフェクター機能アッセイにおいて、標的発現細胞の補体依存性細胞傷害性（CDC）又は抗体依存性細胞傷害性（ADCC）を引き起こさなかった。

【0402】

実施例8：高濃度での抗TL1A抗体の生物物理学的特性

溶液中のA219抗TL1A抗体の特性に関するデータは、部分最小二乗法（PLS）と呼ばれる軽量化学的な方法を使用して一緒に分析された。PLSモデリングの詳細な説明は、例えば、Katz, M. H. *Multivariate Analysis: A Practice Guide for Clinicians*. Cambridge University Press, New York, pp. 158–162 (1999)、Stahle, L., Wold, K., *Multivariate data analysis and experimental design in biomedical research*. Prog. Med. Chem. 1988, 25:291–338、Wold S. *PLS-regression: a basic tool of chemometrics*. Chemom. Intell. Lab. Syst. 2001, 58:109–130、及びMartens, H.; Martens, M. *Multivariate Analysis of Quality: An Introduction*, Wiley and Sons, Chichester, UK (2001)に記載されている。校正セット（青色の線）はモデルの全てのデータを使用するが、検証セット（赤色の線）は一度に1つのサンプルを省略し、耐久性の評価のためにモデルを再構築する。

【0403】

粘度は、A10チップを備えたRheosenseによって、m-VROC（商標）粘度計を使用して測定された。採用されたせん断速度は、約1820s⁻¹であった。粘度計は、ThermoCube熱電冷却機を使用して温度制御された。サンプルは、Hamilton100μLシリンジ（81060）を使用して送達された。機器の精度を、純粋なイソプロピルアルコールを使用して検証し、25℃で測定した。更に試験された濃度範囲全体にわたって、サイズ排除クロマトグラフィーにより測定されるHMW画分の増加

パーセントは、0 % ~ 1 . 3 % 増加の範囲であった。本明細書で使用される H M W は、高分子量抗体画分、例えば、凝集タンパク質を指し、これは、単量体抗体を除く。

【 0 4 0 4 】

表 2 5 及び表 2 6 は、評価された例示的な製剤を提供する。

【 0 4 0 5 】

【表 1 5 】

表 2 5 . ラウンド 1 製剤

形態番号	タンパク質	pH	ホスフェート	His	シトレート	アセテート	NaCl	ソルビトール
1	130	6.5	20	0	0	0	0	270
2	130	6.5	20	0	0	0	130	0
3	130	6.5	0	20	0	0	0	270
4	130	6.5	0	0	20	0	0	270
5	130	6.0	0	10	0	0	50	180
6	130	5.5	0	20	0	0	130	0
7	130	6.0	0	0	20	0	50	180
8	130	6.0	0	0	10	0	0	270
9	130	7.5	20	0	0	0	50	180
10	130	7.0	0	0	0	0	0	270
11	130	5.5	0	0	0	0	50	180
12	130	7.5	20	0	0	0	130	0
13	130	5.0	0	10	0	0	0	270
14	130	5.0	0	0	0	20	50	180
15	130	5.0	0	0	0	20	130	0
16	130	4.5	0	0	0	10	0	270

【 0 4 0 6 】

10

20

30

40

50

【表 16】

表 26. ラウンド2 製剤

形態番号	タンパク質	pH	アセテート	His	スクロース	ソルビトール	NaCl	Gly	ArgHCl	LysHCl	HP-b-CD
1	130	5.0	20	0	0	0	130	0	0	0	0
2	130	5.0	20	0	0	180	50	0	0	0	0
3	170	5.5	0	20	0	0	0	270	0	0	0
4	170	5.0	10	0	0	180	0	0	50	0	0
5	150	5.0	0	0	270	0	0	0	0	0	0
6	150	5.5	10	0	220	0	0	0	0	0	75
7	170	4.5	10	0	0	0	0	270	0	0	0
8	170	5.5	0	0	0	0	100	0	0	0	50
9	150	5.0	0	20	0	220	0	0	25	0	0
10	150	5.5	0	10	150	0	50	0	0	0	0
11	170	5.5	0	0	0	0	0	120	0	50	0
12	130	6.0	0	20	220	0	0	0	0	25	0
13	170	5.0	0	20	0	0	50	0	0	0	100
14	170	5.5	20	0	0	180	0	0	50	0	0

【0407】

粘度

図3Aは、粘度がmPa・sの単位である、予測された及び測定された粘度の間の比較を示す。図3B～図3Dは、抗体濃度及びpHの関数としての粘度を示す。抗体濃度は、約125mg/mL超～約170mg/mL超の範囲であった。pHは、5.0未満～約7.5の範囲であった。濃度依存性は、非常に低い粘度（例えば、5mPa・s又は7mPa・s未満の粘度によって示される）で明らかである。全ての製剤は、170mg/mLでさえ、低粘度（<10mPa・s）を示す。図3Eは、粘度に対する150mg/mLの抗体濃度でのpH対アセテート濃度の影響を示す。わずかなpH依存性があり、pH6付近で最小粘度である。図3Fは、pH5.5及び150mg/mLの抗体濃度での粘度に対するスクロース対NaClの影響を示す。NaClは粘度を下げるのに役立つが、HP-b-CDは粘度を大幅に上げる。図3Gは、pH5.5でのArgHCl対LysHClの影響を示す。ArgHClは、粘度をわずかに増加させるが、LysHClは、影響が小さい。製剤化された抗TL1A抗体はまた、200mg/mLの抗TL1Aで低粘度（16mPa・s未満）を示した。

【0408】

凝集

図4Aは、2℃及び25℃での高分子量（HMW）凝集体に対する影響のためのPLS

1モデルを示す。図4B～4Eは、凝集に対する異なるパラメータの影響を示す。応答面は、経時的なHMWの増加を示す。図4Bは、150mg/mLの抗体濃度での凝集に対するpH対アセテートの影響を示す。評価項目としてSECによるHMW種(%)の増加を伴う全ての製剤を含む、PLS12モデルを使用して、より低いpHは、より少ない凝集(SECによる)をもたらす。図4Cは、pH5.5及び150mg/mLの抗体濃度での凝集に対するスクロース対NaCl濃度の影響を示す。図4Dは、pH5.5及び150mg/mLの抗体濃度での凝集に対するArgHCl対LysHClの影響を示す。図4Eは、pH5.5及び20mMのアセテートを有する150mg/mLの抗体濃度での経時的なスクロース濃度対LysHCl濃度の影響を示す。スクロース、ソルビトール、及びLysは、凝集を低下させる。製剤化された抗TL1A抗体はまた、200mg/mLの抗TL1Aで低凝集を示した。

10

【0409】

陽イオン交換クロマトグラフィーCEXによる主要ピークの喪失

図5Aは、2週間及び25℃での主ピークの予測された喪失対測定された喪失を示す。図5B～5Eは、主ピークの喪失に対する異なるパラメータの影響を示す。応答面は、主ピークの喪失パーセントを示す。図5Bは、CEXプロファイルにおける主ピークの喪失に対するpH及びタンパク質濃度の影響を示す。CEXによる主ピークの喪失を低下するための最適pHは、5～6である。図5Cは、150mg/mLの抗体濃度での、CEXプロファイルにおける主ピークの喪失に対するpH及びアセテート濃度の影響を示す。図5Dは、150mg/mLの抗体濃度及びpH5.5での、CEXプロファイルにおける主ピークの喪失に対するスクロース及びNaCl濃度の影響を示す。図5Eは、20mM濃度のアセテートを有する、150mg/mLの抗体濃度、pH5.5での、CEXプロファイルにおける主ピークの喪失に対するLysHCl及びスクロース濃度の影響を示す。製剤化された抗TL1A抗体はまた、200mg/mLの抗TL1Aで低レベルの主ピークの喪失を示した。

20

【0410】

実施例9：保管安定性に対するポリソルベート20又はポリソルベート80の影響

異なる温度での保管安定性に基づく2ラウンドの製剤スクリーニング後、ラウンド3は、様々な量のポリソルベート：PS20及びPS80の存在下(及び非存在下)で2つの異なる基本製剤の界面感受性を評価するように設計された。繰り返しの凍結融解(F/T)応力及び攪拌(Ag)を応力条件として使用した。表15に見られるように、約200mg/mLの抗TL1A A219の2つの基本製剤を評価した。

30

【0411】

40

50

【表 17】

表 15. 製剤設計

形態	形態番号	pH	アセテート (mM)	タンパク質 (mg/ml)	スクロース (mM)	NaCl(mM)	LysHCl(mM)	PS20(%)	PS80(%)
1	1	5.3	20	200	240	0	25	0	0
1-A	1	5.3	20	200	240	0	25	0.01	0
1-B	1	5.3	20	200	240	0	25	0	0.01
1-C	1	5.3	20	200	240	0	25	0.02	0
1-D	1	5.3	20	200	240	0	25	0	0.02
1-E	1	5.3	20	200	240	0	25	0.05	0
1-F	1	5.3	20	200	240	0	25	0	0.05
2	2	5.3	20	200	0	140	0	0	0
2-A	2	5.3	20	200	0	140	0	0.01	0
2-B	2	5.3	20	200	0	140	0	0	0.01
2-C	2	5.3	20	200	0	140	0	0.02	0
2-D	2	5.3	20	200	0	140	0	0	0.02
2-E	2	5.3	20	200	0	140	0	0.05	0
2-F	2	5.3	20	200	0	140	0	0	0.05

【0412】

結果を、表 16～17 及び図 6A～6B に示す。図 6A は、サイズ交換クロマトグラフィー（SEC）による攪拌での単量体の喪失を示す。図 6B は、SEC による凍結融解での単量体の喪失を示す。結果は、PS20 及び PS80 界面活性剤の両方が安定化効果を提供することを実証している。両方の界面活性剤に非常に弱い濃度依存性が観察された。更に、CEX による、短期間ストレス中の化学的損傷は認められなかった。

【0413】

10

20

30

40

50

【表 1 8】

表 1 6．視覚の外観

形態	QS	(Ag)	対照	FT
1	透明	曇り	透明	透明
1-A	透明	透明	透明	透明
1-B	透明	透明	透明	透明
1-C	透明	透明	透明	透明
1-D	透明	透明	透明	透明
1-E	透明	透明	透明	透明
1-F	透明	透明	透明	透明
2	透明	曇り	透明	透明
2-A	透明	透明	透明	透明
2-B	透明	透明	透明	透明
2-C	透明	透明	透明	透明
2-D	透明	透明	透明	透明
2-E	透明	透明	透明	透明
2-F	透明	透明	透明	透明

【 0 4 1 4 】

【表 19】

表 17. SEC結果

形態	QSサンプル			攪拌サンプル		
	相対HMW 面積(%)	相対主ピーク 面積(%)	相対LMW 面積(%)	相対HMW 面積(%)	相対主ピーク 面積(%)	相対LMW 面積(%)
1	1.99	97.97	0.05	3.37	96.59	0.04
1-A	2.01	97.94	0.05	1.99	97.94	0.07
1-B	2.08	97.87	0.05	2.00	97.94	0.06
1-C	2.01	97.94	0.05	1.97	97.97	0.06
1-D	2.04	97.92	0.05	1.97	97.97	0.07
1-E	2.03	97.93	0.05	1.98	97.95	0.08
1-F	1.97	97.99	0.04	1.94	97.99	0.07
2	2.24	97.71	0.05	3.80	96.17	0.03
2-A	2.21	97.75	0.04	2.22	97.71	0.07
2-B	2.21	97.74	0.05	2.25	97.68	0.07
2-C	2.25	97.70	0.05	2.32	97.60	0.08
2-D	2.19	97.76	0.05	2.31	97.62	0.08
2-E	2.20	97.75	0.05	2.35	97.57	0.09
2-F	2.21	97.74	0.05	2.23	97.70	0.07

【0415】

実施例 10：長期的な安定性

製剤 1（150、175、又は200mg/mLの抗TL1A、20mMのアセテート、pH5.3、240mMのスクロース、25mMのLysHCl、0.02%のPS20）及び製剤 2（150、175、又は200mg/mLの抗TL1A、20mMのアセテート、pH5.3、220mMのスクロース、40mMのNaCl、0.02%のPS20）を、6か月にわたって長期安定性について試験する。製剤の1つのセットを5℃で保存し、製剤の1つのセットを25℃で保存する。pH、浸透圧、タンパク質濃度、及び粘度を、試験の開始時及び6か月後に測定する。SEC、CEX、FlowCAM、及び視覚的外観を使用して、試験開始時及び試験に入ってから1か月、2か月、3か月、及び6か月時の安定性を監視する。

【0416】

実施例 11：医薬的特性及び製剤

抗TL1A A219の製剤を調製した。A219製剤は、West Bromobutyl Rubber Stopper及びWest Flip-Offで密封された10mLのSCHOTT Fiolar I型管状ガラスバイアル中の8.4mLの60mg/mLの溶液として供給され、透明からわずかにオ乳光であり、無色からわずかに黄色の液体であり、本質的に異物を含まない。

【0417】

A219の定性的組成を以下の表19に示す。

【0418】

【表 20】

表 19. 抗 T L 1 A の例示的な組成物

成分	品質基準	機能
A219原薬	cGMP	有効成分
リン酸ナトリウム、一塩基性一水和物	USP、FCC、エンドトキシン試験済み	緩衝液
リン酸ナトリウム、二塩基性七水和物	USP、FCC、エンドトキシン試験済み	緩衝液
スクロース	USP/NF、EP、JP	安定剤
グリシン	BP、EP、JP、USP	安定剤
ポリソルベート-20	NF、マルチコンペンディアル	界面活性剤
注射用水(WFI)	USP/NF	希釈剤

BP=英国薬局方、cGMP=現在の適正製造基準、EP=欧州薬局方、FCC=食品化学品コードックス、NF=全国処方集、JP=日本薬局方、USP=米国薬局方。

【0419】

医薬品の調製

A 2 1 9 の溶液は発泡する場合がある。したがって、バイアルの揺れ又は過度の攪拌は回避される。更に、医薬品には抗菌防腐剤又は抑菌剤が含まれていない可能性があるため、調製された溶液の無菌性を確保するように注意が払われる。離脱喪失を考慮して、各単回使用バイアルに十分な過剰の医薬品を含めてもよい。

【0420】

A 2 1 9 注射の希釈は、滅菌した使い捨てラテックスフリーシリンジを使用して実施される。バイアルからの引き抜きには、18ゲージの1.5インチ滅菌針が使用される。I V 投与の前に、A 2 1 9 注射剤を、0.9%の塩化ナトリウム注射剤（生理食塩水 [N S]）を含有するポリ塩化ビニル（P V C）I V バッグ中で無菌技術を使用して希釈し、0.01~8mg/mLのA 2 1 9濃度を有する投与溶液を調製する。製品は、ラインフィルターに滅菌された非発熱性の0.2μmポリエーテルスルホンを備えるP V C I V 溶液注入セットを介して、プロトコル固有の用量及び速度で注入される。これは、I V プッシュ又はボラス注射として投与されない。

【0421】

保管条件及び使用条件

500mg/バイアル（60mg/mL）で製剤化されたA 2 1 9は、2℃~8℃（38°F~46°F）の温度で冷蔵庫に保存される。

【0422】

実施例12：A 2 1 9 結合選択性

ヒトにおける予測されたT L 1 Aタンパク質配列を、マウス、ラット、及びカニクイザルの配列と比較した。マウス、ラット、及びサルのタンパク質配列は、それぞれ、ヒトT L 1 Aに対して64%、66%、及び98%相同であった。

【0423】

マウス、ラット、カニクイザル、及びヒト組換えT L 1 Aタンパク質へのA 2 1 9の結合をE L I S Aで評価した。図7Aに示すように、A 2 1 9は、それぞれ、0.33nM及び0.47nMのサブナノモルI C 5 0値で、ヒトT L 1 A及びサルT L 1 Aに結合する。対照的に、A 2 1 9は、マウス又はラットT L 1 Aタンパク質に結合しなかった。

【0424】

組換えヒト及びサルTL1Aタンパク質に対するA219結合アフィニティ及び速度論を、表面プラズモン共鳴（SPR）を使用して評価した。A219は、それぞれ0.06 nM及び0.04 nMのKD値で、ヒト及びカニクイザルTL1Aに結合する。

【0425】

膜結合型TL1AへのA219の結合を、ヒトTL1Aで安定的にトランスフェクトされたヒト胚性腎臓293細胞（TNFSF15／HEK293細胞）を使用して評価した。A219は、17.4 nMのEC50値で、用量依存的に、TNFSF15／HEK293細胞の表面上に発現された膜結合TL1Aに結合する。親HEK293細胞への結合はなかった。

10

【0426】

TL1Aは、その機能的受容体DR3の唯一の既知のリガンドである。TL1Aはまた、膜貫通ドメインを有しない可溶性TNF受容体であるデコイ受容体3（DCR3）に結合することができる。TNFSF6（FasL）、TNFSF10（TRAIL）、及びTNFSF14（LIGHT）を含む、DCR3の他の既知のリガンドへのA219の結合を、ELISAによって評価した。A219は、それぞれの陽性対照抗体のEC50をほぼ1000倍上回る濃度で試験した場合、これらのTNFファミリーメンバーに結合しなかった。

【0427】

実施例13：抗TL1Aのインビトロ機能活性

20

ヒト又はサルTL1AによるDR3媒介カスパーゼ活性化を予防するA219の能力を、シクロヘキシミド処理TF-1細胞において評価した。TF-1細胞は、TL1Aの機能受容体であるDR3を天然に発現するヒト赤白血病細胞である。ヒト及びカニクイザルTL1Aタンパク質は両方とも、ヒトTF-1細胞上でDR3受容体を結合及び活性化することができ、細胞内カスパーゼ活性化及びアポトーシスをもたらした。A219は、それぞれ0.27 nM及び0.59 nMのIC50値で、TF-1細胞におけるヒト及びサルTL1A誘導カスパーゼ活性化を阻害した。

【0428】

カニクイザルから収集された全血中のPBMCは、IL-12及びIL-18の存在下で免疫複合体で刺激された場合、IFN-γを放出する。IFN-γ分泌のこの増強は、PBMCによる免疫複合体駆動TL1A産生を反映する。これらの条件下でIFN-γの放出を阻害するA219の能力を、新たに収集したサル全血中でインビトロで評価した。

30

【0429】

IL-12及びIL-18と組み合わせた免疫複合体を用いたインビトロでの刺激後、及び濃度が上昇したA219（濃度範囲0.05 nM～100 nM）の存在下で、全血中のIFN-γレベルを測定した。IFN-γ放出は、サルの全血中で用量依存的にA219によって阻害された。IFN-γ応答の阻害に関する平均IC50及びIC90値は、それぞれ1.54 nM（289 ng/mL）及び17.7 nM（3321 ng/mL）であった。

【0430】

40

実施例14：インビボ薬理学

サルにおける11日間の追跡期間を伴う単回用量PK／PD試験では、A219を、0（すなわち、0.56 mg/kgのヒトIgG1アイソタイプ対照）、0.0056、0.056及び0.56 mg/kgの用量で3匹の動物／群（混合された性）にIVボラスによって投与した。試験で試験されたA219用量を、インビトロサル全血IFN-γアッセイからの結果に基づいて、IC50の約1倍、10倍、又は100倍のA219血清濃度をもたらすように選択した。PK、sTL1A濃度、及びインビトロ全血IFN-γ放出を評価するために、血液を収集した。0.0056 mg/kgでのTL1A媒介性IFN-γ放出の阻害に対するA219の効果は、投与前のベースラインでのIFN-γ放出の不十分な増加のために評価できなかった。0.056 mg/kg又は0.56 mg/kg

50

k g の A 2 1 9 の投与は、アイソタイプ対照に対して、投与後 1 時間での I F N - γ 放出のほぼ完全な阻害をもたらした。投与後 2 6 4 時間（1 1 日）で、I F N - γ 放出の阻害は、投与後 1 時間より少なかったが、0 . 5 6 m g / k g の A 2 1 9 群で持続した。T L 1 A 媒介性 I F N - γ 放出の阻害は、0 . 0 5 6 m g / k g 以上の用量で用量依存的であり、0 . 0 5 6 m g / k g での観察された曝露は、1 . 5 4 n M（2 8 9 n g / m L）のインビトロ全血アッセイ I C 5 0 を 6 . 8 倍以上上回った。

【0 4 3 1】

0 . 0 0 5 6、0 . 0 5 6 又は 0 . 5 6 m g / k g の A 2 1 9 の投与後、s T L 1 A の平均濃度は、投与後 6 時間でのアイソタイプ対照抗体に対して、用量依存的にそれぞれ 3 . 6 倍、1 0 . 4 倍、及び 1 4 . 4 倍増加した（図 7 B）。全ての A 2 1 9 用量群にわたる T L 1 A 濃度の増加は、試験された最も早い時点（投与後 6 時間）で観察され、最後の時点（投与後 2 6 4 時間）まで持続した。

10

【0 4 3 2】

安全性薬理学

サルにおける 6 週間反復用量 I V 毒性試験に、心血管、C N S、及び呼吸器の安全性薬理学的評価項目を組み込んだ。

【0 4 3 3】

投与前段階及び投与段階の 1 週目及び 6 週目の間の E C G 測定、並びに 3 0 0 m g / k g / 週での心臓及び主要血管の顕微鏡的評価によって評価される心血管系への機能的影響はなかった。A 2 1 9 投与に関連する心拍数の変化はなく、心調律異常又は定性若しくは定量 E C G 変化はなく、心機能に影響を及ぼしたであろう顕微鏡所見は認められなかった。

20

【0 4 3 4】

毎日の臨床観察及び詳細な毎週の検査：ケージに近づいている間の動物の行動及び動きの観察、自律活動（例えば、涙液、立毛、瞳孔サイズ）、姿勢の変化及び取り扱いに対する反応性、並びに 3 0 0 m g / k g / 週での間代性又は強直性運動、行動／心理的異常、周回、及び自傷の存在に基づいて、C N S への機能的影響はなかった。C N S 機能に影響を及ぼしたであろう脳又は神経系における顕微鏡的所見はなかった。

【0 4 3 5】

動物の呼吸の毎日の臨床観察及び 3 0 0 m g / k g / 週での異常な呼吸パターンのモニタリングを含む詳細な毎週の検査に基づいて、呼吸器系への影響はなかった。

30

【0 4 3 6】

結論として、3 0 0 m g / k g / 週の A 2 1 9 の週 1 回の I V 投与の 6 週間の間、サルにおいて観察された機能的な心血管、C N S、又は呼吸器系の所見はなかった。

【0 4 3 7】

動物における全身薬物動態

A 2 1 9 の血清 P K 及び毒物動態（T K）をサルにおいて調査し、極めて重要な 6 週間の毒性試験の用量選択を支持し、ヒトにおける適切な開始用量の投影を支援した。I V 投与は、全てのインビボ試験で使用された。

【0 4 3 8】

サルにおける単回 I V 用量 P K / P D 試験を実施して、最初のヒト開始用量を予測することに関連する用量レベルでの A 2 1 9 の P K プロファイル及び関連する P D 効果を特徴解析した。先に P D 結果を要約する。A 2 1 9 の P K は、0 . 0 0 5 6、0 . 0 5 6、及び 0 . 5 6 m g / k g の用量範囲にわたって非線形であり、これは、膜結合標的に対するモノクローナル抗体の予想される標的媒介性薬物動態（T M D D）と一致する。A U C 値は、用量比例よりも大きく増加し、推定できる場合、 $t_{1/2}$ は、用量の増加に伴って増加した（表 2 0）。

40

【0 4 3 9】

50

【表 2 1】

表 2 0. カニクイザルへの単回 I V 用量後の平均 (S D) P K パラメータ

用量(mg/kg)	Cmax(μ g/mL)	AUC0-t(時間* μ g/mL)	t1/2(時間)
0.0056	0.142(0.0181)	0.411(0.297)	12.1 ^a
0.056	1.58(0.245)	79.7(13.5)1200(234)	63.6(11.9)
0.56	12.8(1.35)		113 ^b

Cmax=観察された最大濃度、AUC0-t=時間0から最後に測定可能な濃度を有する時間点までの濃度対時間曲線下面積、T1/2=終末半減期

別途記載しない限り、N=3

^aN=1(他の2匹の動物におけるこのパラメータを推定するための、濃度対時間プロファイルの終末段階の不十分な特徴解析)

^bN=2(第3の動物におけるこのパラメータを推定するための、濃度対時間プロファイルの終末段階の不十分な特徴解析)

10

20

【0 4 4 0】

2 用量非 G L P P K / 忍容性試験及び G L P 6 週間反復用量毒性試験の一部として、T K 及び免疫原性をカニクイザルにおいて評価した。

【0 4 4 1】

2 用量 P K 試験では、サル (N = 1 / 性別 / 群) は、3 0、1 0 0、及び 2 4 3 m g / k g の用量レベルで 1 週間間隔で I V ボーラス投与を介して 2 用量の A 2 1 9 を受けた。第 1 の用量 (1 日目) 又は第 2 の用量 (8 日目) に続いて、平均 C m a x に基づく曝露は、ほぼ用量比例して増加した。平均 A U C 0 - t 値は、第 1 及び第 2 の用量の後に用量依存的に増加したが、必ずしも用量比例的ではない。

【0 4 4 2】

G L P 6 週間反復用量毒性試験では、サル (N = 3 ~ 5 / 性別 / 群) は、7 用量を週に 1 回、0、3 0、1 0 0、又は 3 0 0 m g / k g の用量レベルで I V ボーラス投与を介して A 2 1 9 を受けた。単回及び反復投与後、A 2 1 9 への曝露は、雄及び雌のサルで相当であった (平均 C m a x 及び A U C 値の差は、2 倍未満であった)。A 2 1 9 曝露は、単回及び反復投与後にほぼ用量比例的に増加した。全ての用量レベルで週 1 回の反復投与後に蓄積が観察された (最後の用量 (4 2 日目) 後の血清曝露は、第 1 の用量後に観察されたものよりも約 1 . 5 ~ 2 . 3 倍高かった、表 2 1) 。

【0 4 4 3】

30

40

50

【表 2 2】

表 2 1. カニクイザルへの週 1 回の反復 I V 投与後の平均（標準偏差）T Kパラメータ

日	パラメータ	単位	用量		
			30mg/kg	100mg/kg	300mg/kg
1	Cmax	μg/mL	743(115)	2500(433)	8760(1710)
	AUC0-24hr	時間* μ g/mL	14500(1760)	45400(4970)	154000(27700)
	AUC0-168hr	時間* μ g/mL	61000(7210)	205000(37600)	684000(110000)
42	Cmax	μg/mL	1490(182)	5530(1270)	13800(3320)
	AUC0-24hr	時間* μ g/mL	28700(2450)	106000(10500)	267000(82900)
	ARCmax		2.12(0.667)	2.25(0.517)	1.59(0.421)
	ARAUC0-24hr		2.01(0.364)	2.34(0.141)	1.73(0.522)
	AUC0-t ^a	時間* μ g/mL	該当なし	該当なし	1600000(970000)
	t1/2 ^a	時間	該当なし	該当なし	38.7(3.76)

雄及び雌の組み合わせに基づいて、平均値を計算した。

Cmax=観察される最大濃度、AUC0-24時間=投与後時間0~24時間の濃度対時間曲線下面積、AUC0-168hr=投与後時間0~168時間の濃度対時間曲線下面積、AUC0-t=時間0から最後に測定可能な濃度を有する時点までの濃度対時間曲線下面積、ARCmax=Cmaxに基づく蓄積比、ARAUC0-24時間=AUC0-24時間に基づく蓄積比、t1/2=終末半減期

30及び100mg/kg用量群においてN=3匹の雄及び3匹の雌、並びに300mg/kg用量群において5匹の雄及び5匹の雌。

^a回復動物のみで推定(N=2/性別)。

【0 4 4 4】

実施例 1 5：毒性学

A 2 1 9を、表 2 2に概説されている一連のインビトロ及びインビボ毒性試験で評価した。I V 曝露経路は、インビボ試験のために選択された。最終的な 6 週間の反復用量サル毒性試験で使用された毎週の投与レジメンは、サルにおける A 2 1 9の半減期に基づいて選択され、臨床投与レジメンと同様又はより集中的な投与レジメンを有するように設計された。

【0 4 4 5】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 2 2. 毒物学プログラムの概要

試験	濃度又は用量
6週間の回復を伴うサルにおける6週間のIV毒性	0、30、100、300mg/kg/週
サル及びヒトの組織における組織の交差反応性	0、0.625、1.25、2.5g/mL
ヒト全血を使用したサイトカイン放出アッセイ	0.0002~2mg/mL
ヒトPBMCを使用したサイトカイン放出アッセイ	0,0.0002~2mg/mL
抗体依存性細胞傷害性アッセイ	0,0.0031~30000ng/mL
補体依存性細胞傷害性アッセイ	0,0.0031~30000ng/mL

10

20

PBMC=末梢血単核細胞

【0 4 4 6】

ヒト T L 1 A と比較して、類似した T L 1 A タンパク質配列相同性及びサル T L 1 A に対する A 2 1 9 のほぼ同等の結合アフィニティのために、薬理学的に関連する非臨床種として、サルを選択した。A 2 1 9 はまた、インビトロ細胞ベースのアッセイでサル又はヒト可溶性 T L 1 A に結合した後、同様の I C 5 0 値で薬理学的に活性であった。T L 1 A を発現するように刺激され、続いて I F N - γ が放出されるサルの全血を使用するインビトロアッセイにおいて、A 2 1 9 の添加は、用量依存的に I F N - γ の放出を阻害した。A 2 1 9 を投与したサル由来の血液をアッセイに使用した場合、I F N - γ 放出の同様の阻害が観察された。マウス又はラット T L 1 A への A 2 1 9 の結合もまた評価し、A 2 1 9 はラット又はマウス T L 1 A に結合しなかった。

30

【0 4 4 7】

サルにおける 2 用量 P K 及び忍容性試験

忍容性は、2 週間の P K 及び忍容性試験で評価した。サル（1 / 性別 / 群）に、3 0、1 0 0 又は 2 4 3 m g / k g / 週で 1 日目及び 8 日目に A 2 1 9 を I V 投与した。A 2 1 9 は、試験された最高用量まで忍容性が良好であり、A 2 1 9 処置動物において観察された唯一の臨床徴候は、複数の観察時点での全ての用量群における緩い便であった。動物の数が少なく、対照群動物がいないことに基づいて、ゆるい便と A 2 1 9 投与との関係を決定することができなかった。体重、臨床化学、又は血液学的パラメータの A 2 1 9 関連の変化はなかった。

40

【0 4 4 8】

サルにおける 6 週間の回復を伴う 6 週間の反復用量試験

6 週間（週に 1 回投与）の G L P 反復用量毒性試験を、サルで A 2 1 9 を用いて実施し

50

た。A 2 1 9 を、0（ビヒクル対照）、3 0、1 0 0、又は3 0 0 m g / k g / 週の用量（合計7用量）で、雄及び雌のサル（3 / 性別 / 群）にI V ポーラスによって投与した。0 及び3 0 0 m g / k g / 週の追加の動物（2 匹 / 性別 / 群）を、A 2 1 9 関連効果の可逆性について6 週間の回復期間後に評価した。

【0 4 4 9】

A 2 1 9 は、最大3 0 0 m g / k g / 週の用量で6 週間の投与後に十分に忍容性があった。これらの試験に基づいて、NOAEL は、雄で1 0 0 m g / k g / 週、雌で3 0 m g / k g / 週である。

【0 4 5 0】

ヒトサイトカイン放出アッセイ

P B M C アッセイ

1 0 人の健常なドナーに由来する初代ヒトP B M C におけるサイトカイン放出を誘発するA 2 1 9 の潜在的な能力を、可溶性及び湿式コーティングされた様式で評価した。0 . 0 0 0 0 2 ~ 2 m g / m L のA 2 1 9 濃度の範囲を評価した。ヒトI g G 4 抗体及び未処理サンプルを陰性対照として使用し、抗C D 3（O K T 3）抗体を陽性対照として使用した。I L - 2、I L - 6、I L - 1 0、T N F、及びI N F - γ のレベルを、P B M C 後測定されるか、又はA 2 1 9 で2 4 時間培養された。全てのドナー由来のP B M C は、O K T 3 処理に応答して、I L - 2、I L - 6、I L - 1 0、T N F、及びI F N - γ の放出を誘導した（陽性対照）。ドナー9 のI L - 2 応答は低かったが、存在した。I g G 4 陰性対照抗体は、試験した条件のうちのいずれにおいても、I L - 2、I L - 1 0、T N F、及びI F N - γ サイトカイン放出を全く誘導しなかったか、又は低く誘導した。I g G 4 陰性対照抗体は、いくつかのドナーにおいてI L - 6 産生を誘導したが、陽性対照処理ほど堅牢ではなかった。サイトカイン放出は、全てのドナー由来の未処理サンプルにおいて、観察されなかったか、又は非常に低いレベルでのみ観察された。

【0 4 5 1】

A 2 1 9 は、試験した条件のうちのいずれにおいてもI L - 2 及びI F N - γ の放出を誘導しなかった。A 2 1 9 は、一部のドナーにおいて低レベルのI L - 1 0 及びT N F 放出を誘導したが、I g G 4 陰性対照抗体によって誘導された、及び／又は未処理のサンプルにおけるレベルを上回らなかった。A 2 1 9 は、I g G 4 陰性対照で観察されるのと同じ誘導範囲のいくつかのドナーにおいて、及び／又は両方の刺激様式で未処理のサンプルにおいて、I L - 6 放出を誘導したが、応答は濃度に依存しなかった。I L - 6 誘導についての過去の試験施設データに基づくと、アイソタイプ及び他の陰性対照抗体、並びに濃度に依存しないことが多いドナーのサブセットにおける他の被験物質について、可変範囲の応答が観察されている。A 2 1 9、I g G 4 処理関連及び未処理のP B M C 応答は、抗C D 3 陽性対照処理関連応答よりも低かった。したがって、このアッセイにおけるI L - 6 の誘導は、A 2 1 9 特異的ではない可能性が高いが、このサイトカインについてアッセイで歴史的に観察もされている変化に関連した。

【0 4 5 2】

結論として、A 2 1 9 は、I g G 4 陰性対照抗体及び／又は未処理サンプルについて観察された上記の湿式コーティングされたプレート又は可溶性様式で、1 0 人の異なるドナー由来のP B M C からのI L - 2、I L - 6、I L - 1 0、T N F、I F N 特異的放出を誘導しなかった。

【0 4 5 3】

全血アッセイ

1 0 人の健常なドナーに由来するヒト全血中のサイトカイン放出を誘発するA 2 1 9 の潜在的な能力を、可溶性及び湿式コーティングされた様式で評価した。0 . 0 0 0 0 2 ~ 2 m g / m L のA 2 1 9 濃度の範囲を評価した。ヒトI g G 4 抗体及び未処理のサンプルを、陰性対照として使用し、；S t a p h y l o c o c c a l e n t e r o t o x i n B（SEB）を、陽性対照として使用した。全血をA 2 1 9 とともに2 4 時間培養した後、I L - 2、I L - 6、I L - 1 0、T N F、及びI N F のレベルを測定した。

【0454】

全てのドナー由来の全血は、SEB処置（可溶性刺激様式）に応答して、IL-2、IL-6、IL-10、TNF、及びIFN- γ の放出を誘導した。ドナー1、3、8のIFN- γ 応答は低かったが存在した。ほとんどのドナー由来の全血において、ヒトIgG4陰性抗体対照は、全ての試験条件下でサイトカイン産生を誘導しなかったか、又は低いサイトカイン産生を誘導した。ほとんどのドナーの未処理の全血サンプルにおいて、サイトカイン放出は観察されなかった。1人のドナー（ドナー7）からの全血は、いくつかの濃度の可溶性IgG4陰性抗体対照に応答して、IL-6、IL-10、及びTNF- α を産生した。しかしながら、サイトカインレベルは、一般的に、未処理サンプル中の同じドナーについて観察されたレベル以下であった。

10

【0455】

A219は、9人のドナーにおいて、試験した条件のいずれにおいても、いずれのサイトカイン放出も誘導しなかった。0.02mg/mLの可溶性A219を用いた刺激は、ドナー7由来の全血中で低レベルのIL-6、IL-10及びTNFの放出を誘導した。このドナーでは、A219濃度とサイトカインレベルとの間の用量反応関係は観察されず、サイトカインレベルは、IgG4陰性対照で、及び／又はこのドナーからの未処置サンプルにおいて観察されたものよりも低かった。したがって、ドナー7サンプルにおけるIL-6、IL-10及びTNFの誘導は、A219特異的ではない可能性が高かった。

【0456】

結論として、A219は、IgG4陰性対照抗体及び／又は未処理サンプルについて観察された上記の湿式コーティングされたプレート又は可溶性様式で、10人の異なるドナー由来の全血におけるIL-2、IL-6、IL-10、TNF、IFN特異的放出を誘導しなかった。

20

【0457】

Fcエフェクター機能アッセイ

CDC又はADCCを誘発するA219の可能性をインビトロで評価した。A219は、抗体がエフェクター機能を無効にするように設計されたため、CDC又はADCCを誘発することは期待されなかった。

【0458】

標的発現組換えヒトHEK293TL1A細胞及びHEK293親細胞株（陰性対照細胞株）に対してCDC又はADCCを誘発するA219の能力を評価した。ヒト補体の存在下でA219の濃度（0.0031~30,000ng/mL）の範囲で処理後に細胞を培養し、フローサイトメトリーによって標的細胞の生存率を分析することによってCDCを評価した。ヒトPBMC（3ドナー）とともに、ある範囲の濃度（0.0031~30,000ng/mL）のA219で処理した後、標識された標的細胞を培養することによって、ADCCを評価した。ヒトIgG4抗体を両方のアッセイで陰性対照として使用した。

30

【0459】

リツキサン（抗CD20抗体）を、CD20発現Raji細胞を用いたCDCアッセイにおいて陽性対照として使用し、一方、ダラザレックスを、Dauidi標的細胞を用いたADCCアッセイにおいて使用した。

40

【0460】

A219処理は、陰性対照抗体と比較して、HEK293TL1A細胞又はHEK293細胞のCDC媒介細胞殺傷の増加を引き起こさなかった。リツキサン処理は、CD20発現Raji細胞の補体媒介溶解の期待される増加をもたらした。

【0461】

A219処理は、陰性対照抗体と比較して、HEK293TL1A細胞又はHEK293細胞のADCC媒介細胞殺傷の増加を引き起こさなかった。ダラザレックス処理は、Dauidi標的細胞のADCC細胞傷害性の期待される増加をもたらした。

【0462】

50

結論として、予想通り、A 2 1 9 は、ヒト補体又は P B M C の存在下で、それぞれ、T L 1 A 発現細胞の C D C 又は A D C C を誘発しなかった。

【 0 4 6 3 】

所見と薬物動態との関係

C m a x 及び A U C によって定義される 6 週間反復用量毒性試験でのサルにおける A 2 1 9 曝露は、試験された用量範囲にわたって用量の増加に伴って増加し、曝露はほぼ用量比例的に増加した。曝露に明らかな性別関連の差はなかった。A D A と A 2 1 9 曝露の変化との明確な相関はなかった。しかしながら、A D A は、動物のいくつかで観察された、後の時点での A 2 1 9 濃度のより急速な低下をもたらす可能性が高い。週に 1 回の投与を繰り返した後、サルにおいて A 2 1 9 の蓄積が観察された。

10

【 0 4 6 4 】

6 週間反復用量サル毒性試験からの A 2 1 9 関連所見に関連する血清曝露の閾値を表 2 3 に示す。各用量レベルでの安全性マージンは、5 m g の提案された臨床開始用量での予測されたヒト A U C 値との比較した、6 週間反復用量サル毒性試験からの A 2 1 9 A U C 値の比較に基づいて提示される。

【 0 4 6 5 】

【表 2 4 】

表 2 3. サルにおける 6 週間反復用量毒性試験における所見に関連する抗 T L 1 A の曝露。

20

試験所見	用量 (mg/kg/週)	AUC _{0-168h} (ug*時間/mL)	Cmax (ug/mL)	曝露 ^a マー ージン
死亡率(1名女性) 血管周囲浸潤	30	61000	743	425
上記のように、及び: 血管炎症	100	205000	2500	1430
上記のように、及び: RBC及びアルブミン、グロブリン、 脾臓重量の増加(女性のみ)、糸球体 症	300 (NOAEL)	684000	8760	4770

30

AUC=濃度-時間曲線下面積、RBC=赤血球、Cmax=観察される最大濃度

曝露マージン(すなわち、安全マージン)は、反復用量サル試験におけるAUC値を、投影されたヒト開始用量5mgでの143.5ug*hr/mLの投影されたヒトAUC値で割ることによって計算された。

40

【 0 4 6 6 】

A 2 1 9 前臨床試験の概要

A 2 1 9 は、可溶性 T L 1 A へのサブナノモル結合アフィニティ、及び膜関連 T L 1 A へのナノモルアフィニティを有する。インビトロ試験では、A 2 1 9 は、その受容体である D R 3 に結合して活性化する T L 1 A の能力を遮断した。全血において、A 2 1 9 は、免疫複合体及び I L - 1 2 及び I L - 1 8 の組み合わせへのエクスピボ曝露後の T L 1 A 依存性 I F N - γ 応答を阻害した。更に、A 2 1 9 は、関連する T N F スーパーファミリーメンバー F A S 、 L I G H T 、又は T R A I L への検出可能な結合がなく、T L 1 A に

50

対して非常に選択的であることが観察された。

【0467】

カニクイザルにおける一連の非臨床インビトロアッセイ及びインビボ試験において、A219の潜在的な毒性を評価した。ヒトと比較して、類似したTL1Aタンパク質配列相対性及びサルTL1Aに対するA219のほぼ同等の結合アフィニティのために、薬理学的に関連する非臨床種として、サルを選択した。A219は、サル及びヒトインビトロ細胞ベースのアッセイにおいて同様に活性である。

【0468】

A219は、mAbが免疫応答を誘導する可能性を除去するように操作されている。インビトロアッセイでは、A219処理は、抗体又は細胞媒介性の細胞傷害性又は末梢血細胞からのサイトカイン放出を引き起こさず、したがって、望ましくない免疫応答を誘発していないことを示した。

【0469】

忍容性及び薬物動態(PK)試験では、カニクイザル(1/性別/群)に、1日目及び8日目に30、100及び243mg/kg/週でA219静脈内(IV)を投与し、続いて約11週間追跡してA219の全身曝露を評価した。A219関連の臨床観察又は体重、臨床化学、又は血液学的パラメータの変化はなかった。PK測定は、A219が5～11日の長い半減期を有することを示唆し、これは、サルにおけるヒトIgG1と一致する。

【0470】

カニクイザルにおける6週間の週に1回の投与(合計7用量)の後のA219及び関連する全身曝露の潜在的な毒性(免疫毒性を含む)を評価するために、GLP試験を実施した。A219を、0(ビヒクル対照)、30、100、又は300mg/kg/週の用量で、雄及び雌のサル(3/性別/群)にIV(ボラス)投与した。回復動物(2匹/性別/群)に、0又は300mg/kg/週のA219を投与した。この試験における臨床的に関連する無観察有害作用レベル(NOAEL)は、300mg/kg/週(試験された最大用量)であると決定された。30mg/kg群における単一の死亡及び最小限の血管炎症を含むヒト化モノクローナル抗体の投与に応答した抗薬物抗体(ADA)の生成に二次的であることが観察された所見があり、これは有害であると考えられた唯一の所見であった。全ての所見は、血管周囲浸潤を除いて、6週間の回復期間後に完全に可逆的であり、血管周囲浸潤は、300mg/kg/週では少数の組織でのみ最小限に持続し、300mg/kg/週では1名の回復女性では最小限の糸球体障害が認められた。ヒトモノクローナル抗体を用いた非臨床動物毒性試験で観察されたADA関連の所見は、概して、ヒトに関連するとはみなされない。

【0471】

UC及びCDにおける慢性投与の可能性を評価するために、6か月間反復用量サル毒性試験を実施する。

【0472】

実施例16：第1相臨床試験

健常なボランティアの第1a相臨床試験が開始されている。

【0473】

第1a相臨床試験は、A219のIV投与を受ける健常なボランティアにおける単一施設、二重盲検、プラセボ対照安全性、忍容性、及びPK試験である。試験の単回漸増用量(SAD)段階は、最大6用量レベルで、コホート当たり8人の対象(6人の活性及び2人のプラセボ)からなる。試験の複数回漸増用量(MAD)段階は、等しい又はより高いSAD用量が試験され、許容される安全性及び忍容性が観察された後に開始される。MAD段階は、最大5用量レベルで、コホート当たり8人の対象(6人の活性及び2人のプラセボ)からなる。この試験は、18～60歳の健常な、外来、非喫煙の男性又は女性のボランティアにおいて、IV投与を介したA219の単回及び複数回用量の安全性、忍容性、及び薬物動態並びに単回及び複数回用量後のA219のPKを評価する。更に、この試

験は、薬力学（PD）マーカーに対する A 2 1 9 の効果、及び PD マーカーに対する A 2 1 9 の曝露－応答関係を決定する。この試験の概要を表 1 4 に示す。

【 0 4 7 4 】

中等度から重度の UC を有する患者における第 1 b / 2 a 相無作為化プラセボ対照臨床試験、及び中等度から重度の CD を有する患者における非盲検第 1 b 相臨床試験が実施される。

【 0 4 7 5 】

【表 2 5 - 1 】

表 1 4. 健常なボランティアにおける抗 T L 1 A 抗体の第 1 相、単一施設、二重盲検、プラセボ対照、安全性及び薬物動態試験の概要

目的:	以下を評価する: ●投与後の単回及び複数回用量の抗 TL1A 抗体の安全性及び忍容性。 ●単回用量及び複数回用量後の抗 TL1A 抗体の薬物動態(PK)。 ●組織及び血清薬力学的(PD)マーカーに対する抗 TL1A 抗体の効果。 ●PD マーカーに対する抗 TL1A 抗体の曝露-応答関係。
試験設計:	単一施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照の、抗 TL1A 抗体の単回用量、続く複数回用量試験。
サンプルサイズ:	単回用量段階: ●用量レベル当たり 8 名の対象(活性 6 名、プラセボ 2 名)、最大 6 用量レベル 複数回用量段階: ●用量レベル当たり 8 名の対象(活性 6 名、プラセボ 2 名)、最大 5 用量レベル 早期に試験を中止した対象は、置き換えられ得る。
対象の種類:	18~60 歳の健常で、外来で、禁煙の男性又は女性ボランティア。女性ボランティアは、出産能力のない女性である必要がある。
用量(dosage)及び用量(dose)の進行:	単回漸増用量(SAD)段階: ●プラセボ(0.9%の通常の生理食塩水[NS]の一致体積) ●抗 TL1A 抗体: 用量進行:AE 及び利用可能な PK 及び PD データに基づいて選択される 2 番目以上の投与コホート 複数回漸増用量(MAD)段階 ●プラセボ(0.9%NS の一致体積) ●1 日目/0 週目、15 日目/2 週目、及び 29 日目/4 週目の抗 TL1A 抗体 ●投与進行:AE 並びに利用可能な PK 及び PD データに基づいて選択される 2 番目以上の投与コホート。
試験パラメータ:	●有害事象、身体検査、胸部 X 線、バイタルサイン、ECG、臨床検査値、及び血清サンプル中の抗薬物抗体レベル。 ●薬物動態:血清サンプル中の抗 TL1A 抗体の濃度は、検証された LCMS 方法によって測定される。 ●薬力学:血清及び組織のベースラインからの変化(S 状結腸鏡検査を実施する MAD コホートで) ●PD マーカー

【 0 4 7 6 】

【表 2 5 - 2】

選択基準:	対象は、本試験に組み入れられるために以下の基準を満たす必要がある。 1.18 歳~60 歳の男性又は女性(出産能力がない場合のみ)。 2.女性は、出産の可能性がなく、第 1 の用量の少なくとも 6 か月前に、以下の滅菌手順のいずれかを受け、公式の文書を有する必要がある。 a.子宮鏡下滅菌、 b.両側卵管結紮又は両側卵管切除術、 c.子宮摘出術、 d.両側卵巢摘出術、又は e.第1の用量前の少なくとも1年間、閉経後無月経であり、研究者の判断に従って閉経後の状態と一致するFSH血清レベルを有する。 注記:上記の不妊手術のうちの1つを受けたが、正式な文書を提供することができなかった女性は、性的に不活発であり、試験を通して不活発なままであるか、又はスクリーニング時から試験を通して物理的(例えば、コンドーム、ペッサリー)及び化学的(例えば、殺精子剤)バリア法を使用することに同意する必要がある。 3.男性対象は、スクリーニングから投与終了の 30 日後まで、信頼性の高い避妊法を使用する必要がある。 注記:精管切除術を受けていない男性対象は、試験中、試験薬の最終用量日後30日は、殺精子剤とともにコンドームを使用するか、又は性交を控えることに同意する必要がある。(第1の用量の4か月以上前に精管切除術を提供された精管切除した男性には制限は必要ない。第1の用量前4か月未満に精管切除術を受けた男性、又は公式文書を提供できなかった男性は、非精管切除男性と同じ制限に従わなければならない)。 4.試験薬の第 1 の用量前の少なくとも 6 か月、タバコ又はニコチン含有製品を使用していない継続的な非喫煙者。 5.病歴、並びに試験薬投与前 28 日(4 週間)以内に得られた身体検査、胸部 X 線、バイタルサイン、ECG、及び臨床検査の結果によって決定される一般的な健康状態。 6.対象は、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)免疫グロブリン G(IgG)抗体の状態について血清学的検査陽性の記録を有する必要がある。 7.書面によるインフォームドコンセントを提供し、試験の要件を理解し、遵守できること。

10

20

30

【0 4 7 7】

40

50

【表 2 5 - 3】

除外基準:	以下の特徴を有する対象は、本試験から除外される: 1.2 つ以上のコホートにおける対象の参加。 2.試験の目的又は対象の安全性を妨げる可能性のある任意の臨床的に重大な臓器系疾患の既往歴又は存在。 3.血圧及び心拍数が、収縮期 90~140mmHg、拡張期 40~90mmHg、心拍数 60~100 回/分の範囲外である。 4.臨床的に重大であると治験責任医師が判断した異常、QRS$\geq$110 ミリ秒(ミリ秒)、又は>450 ミリ秒(男性)若しくは>470 ミリ秒(女性)の QT/QTcF 間隔を有する 12 誘導 ECG。 5.治験責任医師の意見では、試験薬の吸収、分布、代謝、又は排出に影響を及ぼす可能性のある任意の異常又は病気の存在又は病歴。 6.臨床的に重大であると治験責任医師が判断した、検査室参照範囲外のスクリーニング検査室評価。 7.現在の活動性結核(TB)感染の病歴、完全に治療されていない潜伏 TB の病歴、又は現在の潜伏 TB 感染。 8.帯状疱疹感染症の 2 つ以上のエピソードの既往歴、又は播種性帯状疱疹感染症の既往歴。 9.HIV、C 型肝炎、又は B 型肝炎ウイルス感染の血清検査陽性。 10.任意の薬剤に対する重大なアレルギーの既往歴。 11.過去 24 か月以内のアルコール又は薬物乱用歴。 12.試験薬投与の 21 日以内の任意の処方薬の投与、又は試験薬投与の 7 日以内の市販薬(アセトアミノフェン及びイブプロフェン$\leq$1g/日が許容される)、又はハーブ、栄養若しくはビタミンサプリメントの投与。 13.尿検査での薬物乱用の証拠、又はアルコールの試験陽性。 14.試験薬投与の 30 日以内の任意の検査薬又はデバイスの投与又は使用。 15.投与前 60 日以内の血液又は血漿提供。

10

20

30

【0 4 7 8】

SAD コホート 5、25、100、300、及び 600 mg、並びに MAD コホート 50 mg からの臨床データに基づいて、A219PK は、標的媒介性クリアランス経路の飽和後、より低い用量で標的媒介性薬物動態 (TMD) を示し、より高い用量レベルで線形 PK を示す。

【0 4 7 9】

A219 の単回 IV 投与後、最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値は、投与後 1.02 ~ 1.50 時間の範囲であった。平均 C_{max} 及び AUC_{0-t} に基づく曝露は、5、25、及び 100 mg 用量レベル間で用量比例よりも大きく、並びに 100、300、及び 600 mg 用量レベル間でほぼ用量比例的に増加した。50 mg の A219 の隔週投与を 1 回繰り返した後、曝露は、1 日目に対して増加した。平均 C_{max} 及び $AUC_{0-336hr}$ は、1 日目と比較して 15 日目及び 29 日目で、約 1.3 倍高かった。

40

【0 4 8 0】

実施例 17: ヒトの投与範囲及び安全マージン

A219 は、ヒト TL1A に結合するヒト化モノクローナル抗体である。ヒトにおける A219 治療の究極の目標は、最適な有効性を得るために、疾患患者における TL1A 標的を飽和させることであると予想される。A219 はアゴニスト抗体ではなくアンタゴニストであり、TL1A 経路を拮抗する安全性は既に診療所で確立されているため、最小予

50

想生物学的効果レベル（MABEL）アプローチは適切とは考えられていない。A219の最大推奨開始用量は、予測される薬理学的活性用量（PAD）に基づいて選択された。A219は、マウスTL1Aと交差反応しないが、カニクイザルTL1Aとほぼ同等の力価で結合する。したがって、カニクイザルは、非臨床A219薬物動態（PK）をヒトに拡大するための関連する種とみなされた。更に、サルにおけるPKデータは、A219が、標的が飽和していない用量範囲で非線形PK、及び標的が飽和している用量範囲で線形PKをもたらす、標的媒介性薬物動態を示すことを示唆する。

【0481】

A219の非臨床PK及びTKは、サルにおいて特徴解析され、ヒトにおいて提案される隔週の投与レジメンを支持した。サルからのGLP安全性データに対して、5mgの開始用量及び試験のために提案される最高用量、1000mgの推定された安全性マージンを表24に示す。この表は、様々なアプローチから導出された安全マージンを比較する。

【0482】

【表26】

表24. 開始用量及び最大用量の予測された安全マージン

	300mg/kgのサルにおけるNOAELに基づく予測された安全マージン ^a	
計算の基礎	5mg	1000mg
用量	4200	21.0
C _{max}	4920	22.9
AUC _{0-168hr}	4770	13.5

C_{max}=最大観察濃度、AUC=投与後0~168時間の濃度対時間曲線下面積、5及び1000mg用量の予測されたヒトC値は、それぞれ約1.78及び382 μ g/mlであり、5及び1000mg用量の予測されたヒトAUC値は、それぞれ約143.5及び50700時間* μ g/mlである。ヒト曝露パラメータ値は、70kgの想定体重に基づいている。

【0483】

実施例18：抗TL1AでのIBDの治療

炎症性腸疾患を有する対象を、この実施例の2つの誘導方法のうちの1つを使用して、抗TL1A抗体A219で治療する。

【0484】

誘導方法1：1日目に800mgの抗TL1Aを皮下投与し、次いで、合計12週間、175~200mgの抗TL1Aで毎週投与する。

【0485】

誘導方法2：12週間にわたって500mgの抗TL1Aを隔週で静脈内投与する。

【0486】

誘導期間の後、対象が治療に応答する場合、対象は、維持段階で更に治療される。維持段階は、2週間又は4週間ごとに175~200mgの抗TL1Aを投与することを含む。

【0487】

実施例19：特発性肺線維症の動物モデル

特発性肺線維症のげっ歯類モデルにおける抗TL1A抗体の有効性が実施される。誘導は、ブレオマイシン、シリカ、アスベスト繊維、又は蛍光イソチオシアネートの投与によって実施される。予防的モデルにおいては、抗体治療は、誘導剤の投与開始時に開始される。治療モデルにおいては、抗体治療は、誘導の開始から数日後に開始される。肺線維症、コラーゲン沈着、肺胞中隔肥厚、肺胞内線維症、肺胞マクロファージの増加、細気管支

及び肺胞管の拡張、並びにエラスタンス及びコンプライアンスなどのインビボ肺機能測定) に対する治療の効果が決定される。他の例では、トランスジェニックマウスモデルを利用して、特発性肺線維症に対する抗 T L 1 A の有効性を評価する。

【0488】

実施例 20：ウイルス誘導性線維症の動物モデル

ウイルス誘導性線維症のげっ歯類モデルにおける抗 T L 1 A 抗体の有効性が実施される。H 5 N 1 での感染によって誘導を実施する。予防的モデルにおいては、抗体治療は、感染時に開始する。治療モデルにおいては、抗体治療は、誘導の開始から数日後に開始される。肺線維症、コラーゲン沈着、肺胞中隔肥厚、肺胞内線維症、肺胞マクロファージの増加、細気管支及び肺胞管の拡張、並びにエラスタンス及びコンプライアンスなどのインビボ肺機能測定) に対する治療の効果が決定される。他の例では、トランスジェニックマウスモデルを利用して、ウイルス誘導性線維症に対する抗 T L 1 A の有効性を評価する。

10

実施例 21：喘息の動物モデル

喘息のげっ歯類モデルにおける抗 T L 1 A 抗体の有効性が実施される。誘導は、オボアルブミン、*Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) 又は *D. farinae* (Der f) などのチリダニ (HDM)、ダニアレルゲン (Der p 1、Der f 1、Der p 2 3 など)、真菌 (*Aspergillus fumigatus*、*Alternaria alternata*)、ゴキブリ抽出物、i 抗原、綿塵、ブタクサ、又はラテックス (*Hevea brasiliensis*) の投与によって実施される。予防的モデルにおいては、抗体治療は、誘導剤の投与開始時に開始される。治療モデルにおいては、抗体治療は、誘導の開始から数日後に開始される。肺線維症、コラーゲン沈着、肺胞中隔肥厚、肺胞内線維症、及び気管支肺胞液中の *e s o s o p h i l l i a*、リンパ球、マクロファージ、及び好中球の細胞数に対する治療の効果を決定する。他の例では、トランスジェニックマウスモデルを利用して、喘息に対する抗 T L 1 A の有効性を評価する。

20

【0489】

実施例 22：COPD の動物モデル

COPD のげっ歯類モデルにおける抗 T L 1 A 抗体の有効性が実施される。誘導は、タバコの煙 (C S)、気管内リポ多糖 (L P S)、又は鼻腔内エラスターゼの投与によって実施される。予防的モデルにおいては、抗体治療は、誘導剤の投与開始時に開始される。治療モデルにおいては、抗体治療は、誘導の開始から数日後に開始される。気流閉塞、慢性炎症、肺実質における細胞浸潤の増加、粘液分泌杯細胞の増加、気道上皮の肥厚、及び肺胞の拡大に対する治療の効果が決定される。メタコリン負荷後の全身プレチスモグラフによって評価される気道過敏性のインビボ測定も測定される。他の例では、トランスジェニックマウスモデルを利用して、COPD に対する抗 T L 1 A の有効性を評価する。

30

【0490】

実施例 23：特発性肺線維症における抗 T L 1 A の有効性を試験するための臨床試験

第 1 b 相臨床試験を実施して、特発性肺線維症を有する患者における抗 T L 1 A 抗体の有効性を評価する。

【0491】

40

群：10 名の患者に抗体を投与し、10 名の患者にプラセボを投与する。患者は、リアルタイムで監視される。

【0492】

選択基準：特発性肺線維症の診断を受けた患者

【0493】

主要転帰の尺度：治療関連の有害作用を有する患者の数；I L - 1 β 、I L - 2、I L - 6、I L - 1 7、I L - 2 1、I L - 2 2、I L - 2 3、I F N - γ 、及び T G F - β 、C 反応性タンパク質を含む炎症マーカー；パルスオキシメトリ異常を経験する患者の数；スパイロメトリによって測定される強制呼気量のベースラインからの平均変化；スパイロメトリによって測定される強制肺活量のベースラインからの平均変化；スパイロメトリ

50

によって測定されるFVCの中間半分にわたる強制呼気流のベースラインからの平均変化；並びに拡散能力を評価するための肺検査。

【0494】

実施例24：ウイルス誘導性線維症における抗TL1Aの有効性を試験するための臨床試験

第1b相臨床試験を実施して、ウイルス誘導性線維症を有する患者における抗TL1A抗体の有効性を評価する。

【0495】

群：10名の患者に抗体を投与し、10名の患者にプラセボを投与する。患者は、リアルタイムで監視される。

【0496】

選択基準：ウイルス誘導性線維症の診断を受けた患者。

【0497】

主要転帰の尺度：治療関連の有害作用を有する患者の数；IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-17、IL-21、IL-22、IL-23、IFN- γ 、及びTGFB β 、C反応性タンパク質を含む炎症マーカー；パルスオキシメトリ異常を経験する患者の数；スパイロメトリによって測定される強制呼気量のベースラインからの平均変化；スパイロメトリによって測定される強制肺活量のベースラインからの平均変化；スパイロメトリによって測定されるFVCの中間半分にわたる強制呼気流のベースラインからの平均変化。

【0498】

実施例25：喘息における抗TL1Aの有効性を試験するための臨床試験

第1b相臨床試験を実施して、喘息を有する患者における抗TL1A抗体の有効性を評価する。

【0499】

群：10名の患者に抗体を投与し、10名の患者にプラセボを投与する。患者は、リアルタイムで監視される。

【0500】

選択基準：喘息の診断を受けた患者。

【0501】

主要転帰の尺度：治療関連の有害作用を有する患者の数；IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-17、IL-21、IL-22、IL-23、IFN- γ 、及びTGFB β 、C反応性タンパク質を含む炎症マーカー；パルスオキシメトリ異常を経験する患者の数；スパイロメトリによって測定される強制呼気量のベースラインからの平均変化；スパイロメトリによって測定される強制肺活量のベースラインからの平均変化；スパイロメトリによって測定されるFVCの中間半分にわたる強制呼気流のベースラインからの平均変化。

【0502】

実施例26：COPDにおける抗TL1Aの有効性を試験するための臨床試験

第1b相臨床試験を実施して、COPDを有する患者における抗TL1A抗体の有効性を評価する。

【0503】

群：10名の患者に抗体を投与し、10名の患者にプラセボを投与する。患者は、リアルタイムで監視される。

【0504】

選択基準：COPDの診断を受けた患者。

【0505】

主要転帰の尺度：治療関連の有害作用を有する患者の数；IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-17、IL-21、IL-22、IL-23、IFN- γ 、及びTGFB β 、C反応性タンパク質を含む炎症マーカー；パルスオキシメトリ異常を経験する患者の数

10

20

30

40

50

；スパイロメトリによって測定される強制呼気量のベースラインからの平均変化；スパイロメトリによって測定される強制肺活量のベースラインからの平均変化；スパイロメトリによって測定されるFVCの中間半分にわたる強制呼気流のベースラインからの平均変化；呼吸中の補助筋肉の使用；並びに呼吸速度。

【0506】

実施例27：全身性硬化症関連間質性肺疾患における抗TL1Aの有効性を試験するための臨床試験

第1b相臨床試験を実施して、全身性硬化症関連間質性肺疾患を有する患者における抗TL1A抗体の有効性を評価する。

【0507】

群：10名の患者に抗体を投与し、10名の患者にプラセボを投与する。患者は、リアルタイムで監視される。

【0508】

選択基準：全身性硬化症関連間質性肺疾患の診断を受けた患者。

【0509】

主要転帰の尺度：有効性は、高解像度コンピュータ断層撮影（一次）、肺機能検査（PFT）、全身性硬化症の複合応答指数（CRIS）、及び改変ロドナン皮膚スコア（mRSS）によって評価される。治療関連の有害作用を有する患者数；皮膚線維症の程度；血清中のP1NP、BAFF、CD40L、CRPのレベル；患者の痛みの評価。

【0510】

実施例28：TL1A単量体及びTL1A三量体の両方への抗TL1A抗体の結合

例示的な抗TL1A抗体A219がTL1A単量体及びTL1A三量体の両方に結合することを実証するために、サイズ排除クロマトグラフィーを用いたピークシフトアッセイを実施した。簡潔に述べると、組換え産生されたヒトTL1A（rhTL1A）をAlexa fluor 488（AF488）で標識し、正常なヒト血清（NHS）にスパイクした。次いで、血清中の標識されたrhTL1Aをサイズ排除カラムに注射し、AF488蛍光シグナルを監視することによって溶出した。

【0511】

RhTL1Aは、2つの異なる四級構造、1つは非共有三量体、1つは単量体について、少なくとも2つのピークで観察された（図9A）。結果は、対照参照抗体（対照参照抗体配列、軽鎖配列番号382及び重鎖配列番号383）の存在下では、三量体TL1Aピークのみがシフトしたため、対照参照抗体のみが三量体TL1Aに結合したことを示す（図9B）。対照的に、単量体TL1A及び三量体TL1Aの両方のピークがA219の存在下でシフトしたため、A219は、TL1A三量体及び単量体の両方に結合した（図9C）。結果は、例示的な抗TL1A抗体A219が、TL1A単量体及びTL1A三量体の両方に結合することを実証している。

【0512】

実施例29：有効用量を決定するためのPK/PDモデル

有効用量を決定するためのPK/PDモデルを使用して実証するために、図10Aに示すように、統合された全身生理学ベースの薬物動態（PBPK）を確立した。統合された全身PBPKは、図10Bに示されるように、mAb、リガンド、及びmAbとリガンドとの間の複合体のPKを特徴解析するための組織レベル図を含んだ。統合された全身PBPKモデルは、以下の薬物特異的パラメータ及び／又は入力を含んだ：（i）可溶性TL1A（sTL1A）は、全身にわたる免疫細胞（例えば、樹状細胞）によって合成され、（ii）単量体sTL1Aは、20分の半減期を有し、三量体sTL1Aは、1時間の半減期を有し、（iii）抗体とsTL1Aとの間のアフィニティパラメータ（オン速度及びオフ速度を含む）を、SPRを介して測定された値（例えば、実施例12で決定される）に固定し、（iv）sTL1Aの合成速度を、観察されたベースライン及びPKデータに一致するように調整し、（v）病気の個体では、sTL1Aの産生速度が、腸間質空間で50倍増加した。パラメータ及び入力は、セクション4を含む、本明細書に記載される

10

20

30

40

50

ように変化させ得る。

【0513】

全身PBP Kモデルは、健常なボランティア（NHV）におけるA219及びTL1AのPK観察を再現した。図11Aに示されるように、全身PBP Kモデルによって予測されたA219濃度は、NHVにおけるA219について観察されたPKと一致した。更に、図11Bに示すように、全身PBP Kモデルによって予測されたTL1A濃度は、観察された時間経過中のNHVにおける観察されたTL1A濃度と一致した（一定のTL1A産生速度を仮定）。

【0514】

観察されたTL1Aの血清濃度は、単量体及び三量体TL1Aの両方に結合する抗TL1A抗体であるA219が注射された場合、三量体TL1A抗体のみに結合する対照参照抗体が対象に注射された場合と比較して、ほぼ10倍高かった（図12A）（対照参照抗体配列、軽鎖配列番号382、及び重鎖配列番号383）。そのようなより高い血清TL1A濃度は、図12Aの曲線に示されるように、全身PBP Kに再現された。更に、モデルは、観察と一致する、約40%の単量体TL1A及び60%の三量体TL1Aを予測した（図12B）。したがって、図12Aは、単量体及び三量体TL1Aの両方に結合する抗TL1A抗体で患者を治療すると、10倍高いTL1Aが血清中に隔離され、したがって、三量体TL1A単独に結合する抗TL1A抗体よりも、疾患組織におけるTL1A濃度が低下することを確認した。血清中のより多くの総TL1A（単量体及び三量体の両方）のそのような隔離は、そのようなTL1A低下の大きさ及び速度の両方において、疾患組織におけるTL1A濃度を低下させる必要がある患者に予期しない利点を提供する。

【0515】

NHV由来の血清中のTL1Aのベースライン濃度は、平均して約220 ng/mL（162～414 ng/mL、対象54名、約110サンプルにわたって）であった。CD対象由来の血清中のTL1Aのベースライン濃度は、平均して約273（158～479 ng/mL、17人のCD対象）であった。したがって、NHVとCD患者との間の血清TL1A濃度の差はわずかであり、疾患組織における可溶性TL1Aの濃度を標的化及び低下することの重要性を確認する。全てのTL1A産生が結腸由来であると仮定して、モデルは、結腸における50倍の過剰産生が、290 ng/mLのTL1Aの血清濃度を再現し、UC患者における観察結果に近似することを決定した（図12C）。疾患組織におけるTL1Aのそのような大きな差異、及びNHV患者とUC患者との間の血清における適度な対応する差異は、再び、疾患組織における可溶性TL1Aの濃度を標的化及び低下することの重要性を強調する。

【0516】

全身PBP Kモデルの適用性を更に検証及び確立するために、NHV及びUC患者の血清中のTL1A濃度の予測曲線を臨床試験からの観察と比較した。図13A～13Bに示されるように、全身PBP Kモデルは、報告された第I相及び第II相臨床試験からのNHV及びUC患者における総TL1A血清濃度の観察を一貫して予測した（Banfield C. et al., Br J Clin Pharmacol. 2020 Apr; 86(4): 812-824、及びDanese S et al., Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jun 11; S1542-3565(21)00614-5）。図13Cに示されるように、全身PBP Kモデルはまた、抗TL1A抗体の任意の投与の非存在下で、NHV（正常組織産生）及びUC患者（局所組織産生の50倍の増加）における組織間質空間TL1Aレベルを予測した。したがって、全身PBP Kモデルの適合性は、臨床観察によって検証されている。

【0517】

全身PBP Kモデルを確立した後、全身PBP Kモデルを使用して、様々な用量の抗TL1A A219の存在下又は非存在下で、疾患組織における、及び疾患組織におけるTL1Aの過剰産生の様々なシナリオを有する血清中のTL1Aの濃度をシミュレートした。図14A～14Bに示されるように、全身PBP Kモデルは、各々、任意の抗TL1A

抗体の任意の投与の非存在下で、腸における様々なレベルの T L 1 A 過剰産生（図 1 4 A）及びこれらのレベルの腸における T L 1 A 過剰産生下の T L 1 A の対応する血清（血漿）濃度について、腸における T L 1 A 濃度をシミュレートした。

【0518】

抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 を様々な用量で注射した場合、全身 P B P K モデルは、経時的な疾患組織における T L 1 A 濃度の変化をシミュレートした（図 1 5 A ～ 1 5 U）。そのようなシミュレーションを、NHV の対応する組織又は参照組織における T L 1 A 濃度に対してプロットして、用量が NHV の対応する組織又は参照組織における T L 1 A 濃度未満に疾患組織における T L 1 A 濃度を低下させるのに十分であるかどうかを決定することができる（図 1 5 A ～ 1 5 U）。図 1 5 A ～ 1 5 U はまた、罹患した腸組織における T L 1 A 過剰産生の様々なパラメータ（10×、25×、50×、又は 100× 倍の過剰産生又は倍率増加）を用いたそのようなシミュレーションを示す。図 1 5 A ～ 図 1 5 U に示されるように、倍率過剰産生が高いほど、図に示される期間、NHV の濃度未満に疾患腸組織における T L 1 A 濃度を低下させ、保つために、抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 のより高い用量又はより多くの投与が必要とされる。より具体的には、図 1 5 R に示されるように、隔週で 500mg の抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 を投与することで、患者の腸における T L 1 A の約 125 倍の過剰産生（倍率増加）をカバーすることができる。図 1 5 S に示されるように、抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 の 1000mg D1、500mg W2、W6、W10（すなわち、1 日目に 1000mg、2 週目に 500mg、6 週目に 500mg、及び 10 週目に 500mg）の用量の投与は、患者の腸における T L 1 A の最大約 60 倍の過剰産生（倍率増加）をカバーすることができる。図 1 5 T に示されるように、抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 の 1000mg D1、500mg W4、W8、W12（すなわち、1 日目に 1000mg、4 週目に 500mg、8 週目に 500mg、及び 12 週目に 500mg）の用量の投与は、患者の腸における T L 1 A の最大約 55 倍の過剰産生（倍率増加）をカバーすることができる。図 1 5 U に示されるように、抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 の 1000mg D1、500mg W2、W4、W8、W12（すなわち、1 日目に 1000mg、2 週目に 500mg、4 週目に 500mg、8 週目に 500mg、及び 12 週目に 500mg）の用量の投与は、患者の腸における T L 1 A の最大約 60 倍の過剰産生（倍率増加）をカバーすることができる。図 1 5 V に示されるように、抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 の 1000mg D1、500mg W2、W4、W6、W10（すなわち、1 日目に 1000mg、2 週目に 500mg、4 週目に 500mg、6 週目に 500mg、及び 10 週目に 500mg）の用量の投与は、患者の腸における T L 1 A の最大約 75 倍の過剰産生（倍率増加）をカバーすることができる。

【0519】

比較のために、三量体 T L 1 A にのみ結合する参照抗体を、全身 P B P K モデル（参照抗体配列、軽鎖配列番号 382、及び重鎖配列番号 383）において試験した。図 1 5 W に示されるように、そのような参照抗体は、疾患組織が、健常なボランティアの対応する組織における T L 1 A 産生の 50 倍以上 T L 1 A を過剰産生する場合、患者の疾患組織における遊離 T L 1 A 濃度を、健常なボランティアの対応する組織における遊離 T L 1 A 濃度よりも一貫して低下させることも、一貫して維持することもできなかった。これは、たとえ疾患組織が健常なボランティアの対応する組織における T L 1 A 産生の 100 倍 T L 1 A を過剰産生したとしても、単量体 T L 1 A 及び三量体 T L 1 A の両方に結合する抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 が、疾患組織における遊離 T L 1 A 濃度を、健常なボランティアの対応する組織における遊離 T L 1 A 濃度未満に一貫して低下させ、維持した図 1 5 A とは顕著に対照的である。上記及び図 1 2 C、1 3 C、及び 1 4 A ～ 1 4 B に示されるように、UC 患者は、疾患組織における T L 1 A の 50 倍の過剰産生を有すると決定され、血清 T L 1 A 濃度の観察された適度な増加を再現した。したがって、単量体 T L 1 A 及び三量体 T L 1 A の両方に結合する抗 T L 1 A 抗体は、健常なボランティアの対応する組織における遊離 T L 1 A 濃度未満に患者の疾患組織における遊離 T L 1 A 濃度を低下させる。

【0520】

患者を治療し、疾患組織における遊離 T L 1 A 濃度を低下させることにおいて、単量体及び三量体 T L 1 A の両方に結合する抗 T L 1 A 抗体の利点を更に実証するために、そのような抗体を、三量体 T L 1 A にのみ結合する参照抗体と直接比較した。図 1 5 X ~ 1 5 Z に示されるように、単量体及び三量体 T L 1 A の両方に一貫して結合する抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 は、疾患組織における遊離 T L 1 A 濃度を、三量体 T L 1 A のみに結合する参照抗 T L 1 A 抗体（参照抗体配列、軽鎖配列番号 3 8 2、及び重鎖配列番号 3 8 3）の処置からもたらされた疾患組織における遊離 T L 1 A 濃度未満に有意に低下させた。

【 0 5 2 1 】

実施例 3 0：有効用量を決定するための集団 P K（p o p P K）モデル

更に、実施例 1 6 から入手可能な利用可能な P K データに基づいて、健常なボランティアの集団における A 2 1 9 P K を正確にシミュレート及び予測するために、集団 P K モデルを構築した。利用可能な P K データは、線形排出を有する 2 区画モデルによって最もよく説明された。人口統計学的変数（性別、年齢、人種、及び体格に関連する変数を含む）及び実験室臨床変数（血液学的、尿、及び化学的変数を含む）を、中央区画におけるクリアランス及び分布体積に対する影響についてモデルに含めるために試験した。これらの変数のいずれも、評価された 2 つの P K パラメータで有意な共変量として特定されなかった。集団 P K パラメータ推定、及び標準誤差（S E）を、表 2 7 に記載する。集団 P K モデルに関連する A 2 1 9 濃度の残余変動は、1 1 . 9 % であった。適合プロットの良さは、図 1 6 A ~ 1 6 H に示されている。これらのプロットは、集団予測された A 2 1 9 濃度（「予測された D V」）と観察された A 2 1 9 濃度（「観察された D V」）との間、及び個々の予測された A 2 1 9 濃度（「I P R E D D V」）と観察された D V との間の良好な相関を示した。予測濃度又は時間に対する標準化された加重残余のバイアスは認められなかった。視覚予測チェックの評価（図 1 7 A）は、集団 P K モデルが、観察された A 2 1 9 濃度を適切に予測することができ、A 2 1 9 濃度をシミュレートするために使用するのに好適であることを示した。

【 0 5 2 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

表 2 7. A 2 1 9 の集団 P K モデルの P K パラメータ推定

パラメータ	推定	SE(%)
PKパラメータ		
CL(L/日)	0.156	15.2
V1(L)	3.62	8.6
V2(L)	2	0
Q(L/日)	0.149	7.6
個体間変動(%CV)		
CL	39.75	54.6
V1	11.03	44.6
V2	0固定	-
Q	0固定	-
残余誤差		
RV(%)	11.9	8.2

【0 5 2 3】

P o p P K モデルを確立した後、p o p P K を使用して、定常状態濃度を迅速に達成するための誘導用量を選択した。図 1 7 B に示されるように、1 日目に 1 0 0 0 m g 、2 週目に 5 0 0 m g 、6 週目に 5 0 0 m g 、及び 1 0 週目に 5 0 0 m g の誘導レジメンの負荷用量は、1 日目からの誘導定常状態濃度の達成を確実にする。更に、上記全身 P B P K に示されるように、そのような誘導レジメンは、誘導の最初の 5 週間以内に結腸における T L 1 A の 1 0 0 × 過剰産生に対処することができ、1 2 週間にわたって 6 0 × 過剰産生に対処することができる。

【0 5 2 4】

実施例 3 1：製剤検証試験。

本明細書で提供される例示的な製剤を、長期安定性試験（最大 6 か月）に置いた。この実施例は、これらの保管安定性試験の結果を要約する。

【0 5 2 5】

この試験で使用される材料には、示されるように様々な濃度の A 2 1 9 が含まれる。

【0 5 2 6】

方法及び手順

U V 分析。サンプル吸光度及びサンプル濃度を、標準的な U V 吸光度計により、1 . 4 1 m L . m g − 1 c m − 1 の減衰係数を使用して測定し、バックグラウンド散乱を補正した。

【0 5 2 7】

p H 分析。分析の開始前に、p H プロブを f i s h e r に注文した 3 つの p H 標準で校正した。製剤の p H は、p H プロブをサンプルに挿入し、測定値が安定するまで待つことによって測定し、最大 1 ~ 2 分かかる場合がある。

【0 5 2 8】

浸透圧分析。浸透圧分析は、Advanced Instruments Osmo1を使用して実施した。分析の開始時に、290mOsmの参照標準を分析して、機器が正しく機能していることを確認する。参照標準が合格した後、サンプルを分析する。20μLのサンプル材料を取り出し、Osmo1によって分析する。

【0529】

粘度。サンプルの粘度は、Rheosense (San Ramon, CA, USA) のm-Vrocを使用して測定した。サンプルの動的粘度は、サンプルを3つの差圧センサを通過させることによって計算した。次いで、3つのセンサからの圧力降下の線形回帰を使用して、サンプルの動粘度を計算した。機器を校正し、サンプルの動粘度を、製造業者の指示及び業界標準に従って測定した。60～約230mg/mLの範囲のサンプル濃度の分析パラメータを表28に示す。

10

【0530】

【表28】

表28. タンパク質サンプルを評価するための粘度パラメータ

A219 濃度 (mg/mL)	せん断速度、 1/s	測定時間、秒	待機時間、秒
60	1000	1.9	3
150	1000	1.9	3
175	1000	1.9	3
200	1000	1.9	3

20

【0531】

サイズ排除クロマトグラフィー (SEC)。SEC法を使用して、タンパク質サンプルの安定性を測定した。

30

【0532】

陽イオン交換クロマトグラフィー (CEX)。CEXはまた、タンパク質サンプルの安定性を測定するために使用された。

【0533】

フロー画像化 (FlowCam)。サンプル中の粒子数の測定は、Sony SX90カメラを備えるモデルVS-1 FlowCAMフロー画像化システム (SN551) 及び1mLシリンジを備えるC70ポンプ (Fluid Imaging Technologies) を使用して行った。システム認定は、許容可能な手順ブランク (water) とともにNIST認定カウント標準 (PharmTrol、Thermo、カタログ番号CS3800-15又は同様のもの) を使用して許容可能なビーズカウントを取得することから構成されていた。カウント標準に使用された合格基準は、3800±15%であり、水ブランクについては10μm以上1カウント/mL以下であった。検体の実行中に検体を視覚的に評価し、必要に応じて調整を行い、各実行の結果を最適化した。サンプル実行ごとにx-yフロープロットを記録した。

40

【0534】

試験設計：検証試験は、表29に示すように、60～200mg/mLの範囲のA219濃度を有する製剤を試験した (表中、形態1～9としての製剤1～9、又はこの実施例中のF01-F08)。保管安定性試験計画を表30に示す。

【0535】

50

【表 2 9】

表 2 9. 本試験で試験された製剤

形態	A219 濃度 (mg/mL)	pH	アセテート (mM)	スクロース (mM)	Lys- HCL(mM)	NaCl(mM)	PS20(%)
1	60	pH6.5、20mM の PO4、5%のスクロース、20mM のグリシン					0.01
2	60	5.3	20	240	25	0	0.02
3	150	5.3	20	240	25	0	0.02
4	175	5.3	20	240	25	0	0.02
5	200	5.3	20	240	25	0	0.02
6	150	5.3	20	220	0	40	0.02
7	175	5.3	20	220	0	40	0.02
8	200	5.3	20	220	0	40	0.02

【0 5 3 6】

【表 3 0】

表 3 0. 試験設計：

温度、℃	T0	1 か月(1M)	2 か月(2M)	3 か月(3M)	6 か月(6M)
5	X	X	X	X	X
25	X	X	X	X	

表30の注記:初期時点(T0):pH、浸透圧、粘度;各保管条件の終了時:目視検査SEC及びCEX及びこの実施例に記載される他のもの。

各時点(1M、2M、3M、6M):この例で説明されているように、目視検査、SEC及びCEX及びその他

【0 5 3 7】

結果

表 2 9 に列挙された対照 (T 0) サンプルを、目視検査、浸透圧 (o s m o)、p H、タンパク質濃度、粘度、S E C、C E X、及び F l o w C a mによって特徴解析した。表 3 0 の各温度の最後の時点が、T 0 における同じ測定によって特徴付けられたことを除いて、残りの時間を S E C 及び C E X によって分析した。

【0 5 3 8】

視覚的特徴解析

これらの試験に使用されたバルク材料は、わずかに黄色の色合いを有したが、それ以外の場合は透明であり、視覚的な粒子は観察されなかった。T 0 での製剤を目視検査し、目に見える粒子が観察されずに透明であった。6 0 m g / m L で、製剤 1 及び 2 は、わずかに黄色の色合いを有し、濃度が 6 0 m g / m L から 2 0 0 m g / m L に増加するにつれて、色合いはより強くなった。視覚的観察の要約は、表 3 1 に見出すことができる。試験全体を通して、目に見える粒子は観察されず、サンプルは全ての条件下で透明なままであった。

【0 5 3 9】

【表 3 1】

表 3 1. 安定性サンプルの視覚的特徴解析

形態	視覚(T0)	視覚 (1M5)	視覚 (1M25)	視覚 (2M25)	視覚 (3M5)	視覚 (3M25)	視覚 (6M5)
1	C、 NP、NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC
2	C、 NP、NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC
3	C、 NP、NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC
4	C、 NP、NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC
5	C、 NP、NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC
6	C、 NP、NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC
7	C、 NP、NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC
8	C、 NP、NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC	C、NP、 NC

C=クリア、NP=粒子なし、NC=色なし

【0540】

浸透圧

T0、3及び6か月での安定性サンプルについて浸透圧を測定した（表32）。更に、製剤1を除く全ての製剤について、理論的浸透圧を計算した。サンプルの浸透圧は、最高タンパク質濃度について223～487mOsmol/kgH₂Oの範囲であった（表32）。理論と測定との間の浸透圧の差は、タンパク質濃度が60mg/mlから200mg/mlに増加するにつれて大きくなり、タンパク質からの寄与の増加を反映している。時間の経過とともに、浸透圧値は、いくつかの製剤についてわずかに増加するが（図18）、その差は比較的小さい。

【0541】

【表 3 2】

表 3 2. T 0、3、及び 6 か月で浸透圧を測定した

形態	理論的浸透圧	mOsmoT0	mOsmo3M5°C	mOsmo3M25°C	mOsmo6M5°C
1	n.a	223	232	227	235
2	369	385	374	371	370
3	412	436	414	425	434
4	426	463	431	450	431
5	441	466	494	472	480
6	415	414	412	416	417
7	429	438	436	429	445
8	445	487	460	472	477

10

【0 5 4 2】

タンパク質濃度

表 3 3 に示されるように、A 2 1 9 タンパク質濃度を測定して、T 0、3、及び 6 か月におけるサンプルの安定性を評価した。値の大部分は、タンパク質濃度法の推定誤差内で変化していないようであり、これは、A 2 1 9 がこれらの製剤で安定であることを示している（表 3 3 及び図 1 9）。0、3、及び 6 か月後の各サンプルにおける測定された A 2 1 9 タンパク質濃度のプロットは、濃度がかなり一定であり、タンパク質含有量の任意の実質的な変化を反映しない可能性が高いことを示す（図 1 9）。更に、タンパク質濃度は全て、製剤の標的濃度の 5 % 以内であった。

20

【0 5 4 3】

【表 3 3】

表 3 3. タンパク質濃度を T 0、3 及び 6 か月で測定した。

形態	(mg/mL)	T0(mg/mL)	3M5°C (mg/mL)	3M25°C (mg/mL)	6M5°C(mg/mL)
1	60	60.05	59.73	59.53	56.54
2	60	61.88	63.01	62.13	61.87
3	150	150.32	150.13	149.89	147.56
4	175	174.18	174.91	175.03	173.18
5	200	204.54	204.34	204.26	198.39
6	150	149.45	150.24	149.22	148.45
7	175	173.16	173.95	173.69	173.51
8	200	203.17	201.42	203.39	198.66

30

40

【0 5 4 4】

p H 測定

p H 値を測定して、0、3、及び 6 か月の時点でのサンプルの安定性を評価した（表 3

50

4)。測定されたpH値は全て、製剤の標的pHの0.1未満であった。pH値の定常性を図20に示す。

【0545】

【表34】

表34. T0、3、及び6か月で測定されたpH値。

形態	pH	pH T0	pH 3M5°C	pH 6M5°C	pH 3M25°C
1	6.5	6.50	6.48	6.47	6.46
2	5.3	5.34	5.29	5.30	5.31
3	5.3	5.35	5.32	5.32	5.33
4	5.3	5.35	5.33	5.33	5.34
5	5.3	5.36	5.34	5.34	5.35
6	5.3	5.32	5.31	5.32	5.32
7	5.3	5.33	5.31	5.32	5.33
8	5.3	5.33	5.33	5.33	5.34

10

20

【0546】

粘度測定

粘度を測定して、表35に示すように、T0で、及び3か月後及び6か月後の様々な製剤のA219サンプルの安定性を評価した。図21A及び21Bは、指数関数的応答及び濃度の関数として振る舞うmAbの粘度と一致する、T0での粘度データ対タンパク質濃度のグラフ表示を示す。

【0547】

製剤6～8については、タンパク質が約150mg/mLから約200mg/mLに増加するにつれて、粘度データは約5.3～13.4mPa・sの範囲である。比較すると、製剤3～5は、同じタンパク質濃度範囲にわたって約6.3mPa・s～16.0mPa・sの範囲の、やや高い粘度を有する。貯蔵時に、製剤のいくつかは、おそらく凝集のレベルがわずかに増加したために、わずかに高い粘度値を示す（以下を参照されたい）。

30

【0548】

40

50

【表 3 5】

表 3 5. 粘度を T 0、3、及び 6 か月で測定した。

形態	(mg/mL)	pH	アセテ ート (mM)	スクロ ース (mM)	Lys- HCL(mM)	NaCl(mM)	PS20(%)	粘度 T0	粘度 3M25C	粘度 6M5C
1	60	20mM の Po4、5%のスクロース、20mM のグリシン、0.01%の PS20					0.01	1.51	1.45	1.78
2	60	5.3	20	240	25	0	0.02	1.48	1.72	1.96
3	150	5.3	20	240	25	0	0.02	6.26	6.43	6.68
4	175	5.3	20	240	25	0	0.02	8.93	9.17	10.75
5	200	5.3	20	240	25	0	0.02	16.01	19.67	20.34
6	150	5.3	20	220	0	40	0.02	5.31	6.01	5.91
7	175	5.3	20	220	0	40	0.02	7.23	9.14	10.41
8	200	5.3	20	220	0	40	0.02	13.41	19.48	17.78

【 0 5 4 9】

サイズ排除クロマトグラフィー（S E C）による安定性測定

A 2 1 9 サンプルの安定性を、サイズ排除クロマトグラフィー（S E C）によって特徴解析した。T 0 では、これらのサンプルについて単量体含有量は 9 8 % 超であった（表 3 6）。2 5 °C で 2 か月後、単量体含有量はわずかに低下し、全ての製剤は > 9 7 % の単量体を保持する。2 5 °C で 3 か月後でさえ、単量体含有量は 9 7 % に近いままである。5 °C で保存した場合、単量体の喪失（主に高分子量（H M W）種の形成による）は、平均約 0 . 2 ~ 0 . 4 % のみである（表 3 7）。

【 0 5 5 0】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 3 6. A 2 1 9 サンプルの T 0、1、2 か月 S E C 結果

形態	T0(相対面積%)			1M5℃(相対面積%)			1M25℃(相対面積%)			2M25℃(相対面積%)		
	HM W	主ピーク W	LM W	HM W	主ピーク W	LM W	HM W	主ピーク W	LM W	HM W	主ピーク W	LM W
1	1.46	98.46	0.08	1.44	98.48	0.08	1.85	98.02	0.13	2.04	97.77	0.19
2	1.25	98.67	0.08	1.26	98.67	0.07	1.4	98.44	0.15	1.52	98.25	0.23
3	1.54	98.39	0.07	1.59	98.34	0.08	1.91	97.95	0.14	2.12	97.66	0.21
4	1.67	98.25	0.07	1.67	98.25	0.07	2.02	97.84	0.14	2.26	97.53	0.21
5	1.74	98.19	0.06	1.75	98.19	0.07	2.20	97.66	0.14	2.50	97.29	0.21
6	1.57	98.37	0.06	1.56	98.38	0.06	2.01	97.85	0.14	2.28	97.50	0.22
7	1.65	98.29	0.06	1.65	98.29	0.06	2.14	97.73	0.14	2.44	97.35	0.21
8	1.76	98.17	0.06	1.77	98.17	0.06	2.34	97.52	0.14	2.64	97.15	0.21

【0 5 5 1】

単量体のわずかな喪失を図 2 2 A のグラフに示す。高濃度製剤 3 ～ 8 の場合、より高い濃度では、凝集体（H M W 種）の形成がいくらか増加するようである。5℃で保存されたサンプルの 1 か月当たりの全体的な単量体喪失は、約 0.04 ～ 0.06 % にすぎない図 2 2 B。25℃サンプルの単量体レベルを図 2 2 C に示す。これらのサンプルの 1 か月当たりの平均喪失は、図 2 2 D に示されるように、1 か月当たり約 0.3 ～ 0.4 % である。これらのデータに基づいて、2 年間にわたる 5℃での単量体の喪失は、1 % 未満であり、25℃で保存した場合の単量体の喪失は 5 % 未満である。

【0 5 5 2】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

表 3 7. A 2 1 9 サンプルの 3 か月及び 6 か月の S E C 結果の要約

形態	3M5℃(相対面積%)			3M25℃(相対面積%)			6M5℃(相対面積%)		
	HMW	主ピーク	LMW	HMW	主ピーク	LMW	HMW	主ピーク	LMW
1	1.54	98.39	0.07	2.20	97.54	0.27	1.72	98.19	0.09
2	1.29	98.63	0.07	1.65	98.03	0.31	1.40	98.51	0.09
3	1.62	98.31	0.07	2.32	97.39	0.29	1.81	98.10	0.09
4	1.69	98.24	0.07	2.53	97.18	0.29	1.89	98.02	0.09
5	1.84	98.09	0.07	2.76	96.95	0.29	2.01	97.90	0.09
6	1.67	98.27	0.06	2.76	96.95	0.29	1.89	98.01	0.09
7	1.74	98.19	0.07	2.52	97.19	0.29	1.98	97.93	0.09
8	1.88	98.06	0.07	2.68	97.03	0.29	2.09	97.82	0.09

10

【 0 5 5 3】

陽イオン交換クロマトグラフィー（C E X）によって測定された安定性

A 2 1 9 サンプルの安定性を、陽イオン交換クロマトグラフィー（C E X）によって特徴解析した。0、1、及び 2 か月時点の C E X データを表 3 8 に要約する。主ピークの相対面積は 6 5 % 付近から始まった。経時的に、これは、主に酸性種の増加に起因して低下し、脱アミドなどのいくつかの加水分解変化が起こっていたことを示している。製剤 1（F 0 1）は、最大の変化を示す。

20

【 0 5 5 4】

【表 3 8】

表 3 8. T 0、1、2 か月で陽イオン交換クロマトグラフィーによって特徴解析された A 2 1 9 サンプル

形態	T0(相対面積%)			1M5℃(相対面積%)			1M25℃(相対面積%)			2M25℃(相対面積%)		
	酸	主ピーク	塩基	酸	主ピーク	塩基	酸	主ピーク	塩基	酸	主ピーク	塩基
1	32.21	65.33	2.46	33.47	64.16	2.38	40.44	56.81	2.75	46.26	51.08	2.66
2	32.15	65.18	2.67	32.67	64.67	2.66	36.63	60.01	3.35	40.42	56.13	3.45
3	32.23	65.17	2.60	32.68	64.52	2.80	36.43	59.89	3.67	40.20	56.07	3.73
4	32.14	65.08	2.78	32.69	64.46	2.84	36.37	59.87	3.76	40.01	56.15	3.84
5	32.24	65.01	2.75	32.62	64.46	2.92	36.38	59.74	3.88	39.97	56.10	3.93
6	32.28	65.09	2.63	32.72	64.36	2.92	36.42	59.77	3.80	40.00	56.15	3.85
7	32.26	65.04	2.69	32.58	64.60	2.83	36.23	59.95	3.82	39.95	56.22	3.83
8	32.44	64.82	2.74	32.74	64.33	2.94	36.26	59.80	3.94	39.78	56.21	4.02

30

40

【 0 5 5 5】

50

【表 3 9】

表 3 9. T 0、3、6 か月で陽イオン交換クロマトグラフィーによって特徴解析された A 2 1 9 サンプル

形態	3M5℃(相対面積%)			3M25℃(相対面積%)			6M5℃(相対面積%)		
	酸	主ピーク	塩基	酸	主ピーク	塩基	酸	主ピーク	塩基
1	34.39	63.23	2.38	51.34	45.88	2.78	35.56	61.84	2.61
2	34.18	63.2	2.62	44.3	51.79	3.9	33.33	63.89	2.78
3	32.84	64.28	2.88	43.84	51.89	4.27	33.23	63.76	3.01
4	32.77	64.34	2.89	43.87	51.66	4.47	33.2	63.67	3.13
5	32.72	64.32	2.96	43.68	51.67	4.66	33.17	63.66	3.17
6	32.83	64.26	2.91	43.69	51.83	4.48	33.22	63.73	3.05
7	32.74	64.42	2.84	6.97	50.98	0.98	33.17	63.73	3.1
8	32.72	64.26	3.02	43.49	51.81	4.7	33.18	63.66	3.16

10

【0 5 5 6】

2 5℃で3 か月後、主ピークは5 1 %付近で平均化されたが、F 0 1 は主ピークの相対面積が約4 6 %でより大きな低下を示し続けている（表 3 9）。比較すると、5℃で保存されたサンプルは、C E X 測定値の低下が非常に少ないことが示される。6 か月後でさえ、製剤 2 ～8 については、C E X 主ピークの相対面積は6 3 %に近いままである。C E X 主ピークの相対面積の変化を図 2 3 A に示す。一方、高濃度（1 5 0 m g / m l 以上の A 2 1 9）の製剤の全ては、C E X によって同等の安定性を示した。5℃での喪失率を図 2 3 B に示し、製剤 2 ～8 は、C E X によって決定されるように、非常に良好な安定性を有する。

20

【0 5 5 7】

2 5℃における C E X 安定性プロファイルは、図 2 3 C に示される。主ピークの低下は、おそらく加水分解の変化によって、5℃よりも2 5℃でより顕著である。2 5℃での1 か月当たりの低下率は、5℃での低下率よりも約2 0 倍大きい（図 2 3 D）。

30

【0 5 5 8】

F l o w C A M フロー画像化分析による安定性測定

これらのサンプルの安定性を、様々なサイズのピン中の垂視覚粒子（S V P）の数をカウントする F l o w C A M によって特徴解析した。S V P のレベルは全て、m l 当たりの粒子で報告される。T 0 では、F 0 1 の粒子数は他の製剤よりも多い（表 4 0）。しかし、1 か月 / 5℃では、F 0 1 の粒子レベルは他の調製物と比較できなかった。1 及び2 か月後に2 5℃で保持されたサンプルについての F l o w C A M 分析の結果を表 4 1 に示す。全ての製剤のレベルは、2 5℃で2 か月後（表 4 1）、同様に3 か月後（表 4 2）、比較的低いままである。3 か月間5℃で保持されたサンプルの S V P レベルは、対応する2 5℃のサンプルよりも更にわずかに低いように思われる（表 4 2）。最後に、5℃で6 か月間保持されたサンプルを分析し、S V P のレベルは示されるように低いままであった（表 4 3）。

40

【0 5 5 9】

50

【表 4 0】

表 4 0. T O 及び 1 か月の安定性サンプルの F l o w C A M 分析

形態	時点:0					時点:1 か月 5℃				
	GTE 2um	GTE 3um	GTE 5um	GTE 10um	GTE 25um	GTE 2um	GTE 3um	GTE 5um	GTE 10um	GTE 25um
F1	141512	63887	25534	3612	439	3771	2096	1450	474	13
F2	7163	2994	1226	250	79	3244	1331	447	131	26
F3	2901	1647	698	184	26	1332	594	343	92	13
F4	2413	1226	553	184	26	2466	1253	633	132	39
F5	3640	1872	1081	527	92	949	343	277	145	0
F6	2848	1371	738	250	39	4813	2690	1358	448	105
F7	13676	8800	4876	1105	0	18122	8000	3103	463	40
F8	4432	1979	1188	317	53	1543	949	395	79	0

【 0 5 6 0】

【表 4 1】

表 4 1. 1 か月及び 2 か月の安定性サンプルの F l o w C A M 分析

形態	時点:1 か月 25℃					時点:2 か月 25℃				
	GTE 2um	GTE 3um	GTE 5um	GTE 10um	GTE 25um	GTE 2um	GTE 3um	GTE 5um	GTE 10um	GTE 25um
F1	4023	1900	779	251	13	3864	2308	1464	567	158
F2	23330	11129	4660	897	26	1094	554	303	66	13
F3	2453	1212	513	65	13	1305	751	355	52	0
F4	8854	4024	1952	435	53	435	317	198	79	13
F5	2526	1477	658	215	40	514	304	172	93	0
F6	4749	2071	1003	238	40	382	171	79	26	0
F7	1477	686	396	145	13	686	197	52	39	13
F8	3798	2163	1174	356	79	356	237	171	105	26

【 0 5 6 1】

10

20

30

40

50

【表 4 2】

表 4 2. 3 か月の安定性サンプルの F l o w C A M 分析

形態	時点:3 か月 5℃					時点:3 か月 25℃				
	GTE 2um	GTE 3um	GTE 5um	GTE 10um	GTE 25um	GTE 2um	GTE 3um	GTE 5um	GTE 10um	GTE 25um
F1	1807	791	237	26	0	4340	1846	778	184	65
F2	1081	448	145	66	13	3509	1292	369	66	26
F3	3877	1464	528	53	0	1490	619	237	52	13
F4	1002	528	251	119	0	1925	725	198	53	13
F5	1029	277	92	13	13	857	370	185	40	0
F6	2796	1239	487	144	26	2136	937	172	40	0
F7	1609	830	395	26	0	5144	2282	884	132	0
F8	2347	962	303	26	0	2268	1029	502	40	40

10

【 0 5 6 2】

【表 4 3】

表 4 3. 6 か月の安定性サンプルの F l o w C A M 分析

形態	時点:6 か月 5℃				
	GTE 2um	GTE 3um	GTE 5um	GTE 10um	GTE 25um
F1	6079	2967	1332	462	92
F2	2110	989	409	145	66
F3	6345	2849	1081	237	79
F4	1055	565	249	91	39
F5	1846	777	250	52	13
F6	5327	2148	1067	263	92
F7	2321	1134	461	224	13
F8	620	263	39	13	13

20

30

【 0 5 6 3】

2 か月のサンプルの P L S 分析

2 5℃の2か月のデータを使用して、P L S モデルを構築した。第 1 の P L S モデルは、評価項目として 2 5℃で2か月後の S E C による L o s s M P を使用した（図 2 4 A）。較正セットの相関係数は 0 . 9 7 5 であり、検証セットの r 値は 0 . 7 7 6 であり、妥当な品質のモデルを示している。P L S モデルは、A 2 1 9 の安定性に影響を与える重要な要因には、タンパク質濃度、スクロースなどが含まれることを示している。

40

【 0 5 6 4】

このモデルは、単量体喪失（例えば、凝集）が、より高いタンパク質濃度でより大きいことを示す（図 2 4 B）。この効果は、p H 効果よりもはるかに顕著である。このモデルは、より低い p H 及び酢酸緩衝液の添加が、2 5℃での保管時の単量体喪失を低下させることを予測する（図 2 4 C）。スクロース及び L y s の両方が、凝集に対する有効な安定剤であることが判明した（図 2 4 D）が、N a C l 及び G l y の影響は小さい（図 2 4 E）。

【 0 5 6 5】

8 種類の製剤を 5℃及び 2 5℃で長期保管し、評価した。酢酸緩衝液系を使用して、各

50

アセテート製剤のpHは、保管時に本質的に変わらない。高濃度のA219サンプルに関して、スクロース／NaClを有する製剤は、200mg／mLで約3cPに対応する、スクロース／Lys製剤に対して明らかに粘度を低下させた。5℃に保存された製剤2～8中のサンプルについての単量体の喪失率は非常に低く、2年後の単量体の全喪失は、全ての高濃度製剤について1%未満であると予測される。

【0566】

これらの組成物は、粒子を形成する傾向がほとんどないようである。目に見える粒子の形成の証拠はなく、SVPのレベルは、6か月の保管後でさえも低いままである。全体的に、これらの高濃度製剤は、非常に安定しているようであり、それらは、200mg／mLの製剤の使用を支持するようである。

【0567】

実施例31：追加の製剤検証試験。

例示的なA219製剤（20mMのリン酸ナトリウム、5%（w／v）のスクロース、85mMのグリシン、0.01%（w／v）のポリソルベート20、pH6.5中の60mg／mLのA219）を、長期安定性試験に配置した。この実施例は、そのような例示的な製剤についての保管安定性試験の結果を要約する。

【0568】

抗TL1A（例えば、A219）について試験した長期安定性条件は、5±3℃（直立）であった。25℃／60%RH（直立）での加速安定性条件も実施した。試験は、以下の表44及び表45に示される安定性プロトコルに従って実施される。安定性試験及び合

【0569】

【表44】

表44 A219製剤の保管条件及びサンプリング時間

保管条件	時点(月)								
	0	1	3	6	9	12	18	24	36
2~8℃	X	X	X	X	X	X、Y	X	X、Y	X、Y
25℃/60%RH		X	X	X					
-20℃		X	X	X	X	X、Y	X	X、Y	X、Y

【0570】

【表45】

表45 追加のA219製剤の保管条件及びサンプリング時間

保管条件	時点(月)									
	0	1	3	6	9	12	18	24	30	36
2~8℃ 周囲相対湿度、 直立方向	A、 B、 C、 D、E	A	A	A	A	A、 B、 C、 D、 E	A	A、 B、 C、 D、 E	A	A、 B、 C、 D、 E
25℃/相対湿度60%、 直立方向		A	A	A、 B、D						

【 0 5 7 1 】

【 表 4 6 】

表 4 6 表 4 4 の安定性試験に使用した方法

試験群	試験パラメータ	方法
X	外見	視覚検査
	pH	電位差測定
	濃度	内容物UV分光光度測定(280nm)
	非還元及び還元CE SDS	キャピラリー電気泳動
	SEC	SEC-UPLC
	icIEF	キャピラリー電気泳動
	アフィニティ	抗原結合ELISA
	生物学的活性(12か月時点で試験開始)	細胞ベースの力価アッセイ
Y	亜視覚微粒子	USP<787>

10

【 0 5 7 2 】

【 表 4 7 】

表 4 7 表 4 5 の安定性試験に使用した方法

試験群	試験パラメータ	方法
A	外見	視覚検査
	pH	電位差測定
	濃度	内容物UV分光光度測定(280nm)
	抽出可能な体積	重量測定
	非還元及び還元CE SDS	キャピラリー電気泳動
	SEC	SEC-UPLC
	icIEF	キャピラリー電気泳動
	アフィニティ	抗原結合ELISA
	生物学的活性(6か月時点で試験開始)	細胞ベースの力価アッセイ
B	エンドトキシン	USP<85>
C	無菌性	USP<71>
D	亜視覚微粒子	USP<787>
E	抽出可能な体積	重量測定

20

30

【 0 5 7 3 】

安定性試験の結果を、表 4 8、表 4 9、及び表 5 0 に示す。簡潔に述べると、 -20°C 又は $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で最大 12 か月間保管した場合、A 2 1 9 タンパク質の品質に有意な変化は観察されず、仕様外の所見も重要な解析パラメータの変化も観察されていない。抗原結合アフィニティ及び生物学的活性は、6 か月、 25°C の時点で十分に保存される。見られる生物物理学的变化は、製剤が、長期間の高保管温度での A 2 1 9 モノクローナル抗体に好適であることを示す。

40

【 0 5 7 4 】

ICH 安定性試験の結果を表 5 1 及び表 5 2 に示す。簡潔に述べると、A 2 1 9 タンパク質品質の有意な変化は、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で最長 6 か月間保管されても観察されず、仕様外の所見も重要な分析パラメータの変化も観察されていない。抗原結合アフィニティは、6 か月

50

、25℃の時点で十分に保存される。見られる生物物理学的変化は、製剤が、長期間の高保管温度でのA219モノクローナル抗体に好適であることを示す。

【0575】

【表48】

表48安定性試験：保管条件－20℃のデータ

試験	初期	時点 (月単位)					
		1	3	6	9	12	18 24 36
外見	適合	微粒子が観察 されないこと に適合	微粒子が観察 されないこと に適合	微粒子が観察 されないこと に適合	微粒子が観察 されないこと に適合	微粒子が観察 されないこと に適合	
pH	6.6	6.6	6.6	6.6	6.6	6.6	
濃度	63.6 mg/mL	63.9 mg/mL	64.6 mg/mL	61.3 mg/mL	62.1 mg/mL	61.8 mg/mL	
非還元及び 還元CE－ SDS	無傷I g G : 96.9% 総I g G : 96.6% HC: 64.5% LC: 32.2%	無傷I g G : 96.3% 総I g G : 96.3% HC: 64.3% LC: 32.0%	無傷I g G : 96.6% 総I g G : 96.1% HC: 64.1% LC: 31.9%	無傷I g G : 95.3% 総I g G : 96.6% HC: 64.6% LC: 32.0%	無傷I g G : 95.0% 総I g G : 96.2% HC: 63.7% LC: 32.4%	無傷I g G : 94.9% 総I g G : 96.1% HC: 64.0% LC: 32.1%	
SEC	97.4%単量体 2.0%凝集体	97.1%単量体 2.2%凝集体	97.2%単量体 2.2%凝集体	96.2%単量体 3.1%凝集体	96.1%単量体 3.2%凝集体	96.5% 単量体 2.9% 凝集体	
pIcIEF	pI=8.8 参照標準に適合して いる主ピーク＝ 55.9% 酸 ＝42.4% 塩基 ＝1.7%	pI=8.9 参照標準に適合し ている主ピーク＝ 57.1% 酸 ＝40.9% 塩基 ＝2.0%	pI=8.9 参照標準に適合し ている主ピーク＝ 55.6% 酸 ＝42.2% 塩基 ＝2.1%	pI=8.9 参照標準に適合し ている主ピーク＝ 54.3% 酸 ＝44.1% 塩基 ＝1.6%	pI=8.9 参照標準に適合し ている主ピーク＝ 53.0% 酸 ＝44.0% 塩基 ＝2.0%	pI=8.9 参照標準に適合 している主ピー ク＝52.8% 酸 ＝45.2% 塩基 ＝2.1%	
アフィニティ	111%	127%	95%	142%	134%	94%	
生物学的活 性	NP	NP	NP	NP	NP	95%	

NP＝実施されていない

【0576】

10

20

30

40

50

【表 4 9】

表 4 9 安定性試験：保管条件 2 ～ 8℃ のデータ

試験	初期	時点 (月単位)					
		1	3	6	9	12	18 24 36
外見	適合	微粒子が観察され ないことに適 合	微粒子が観察され ないことに適 合	微粒子が観察され ないことに適 合	微粒子が観察され ないことに適 合	微粒子が観察され ないことに適 合	
pH	6.6	6.6	6.6	6.6	6.6	6.6	
濃度	63.6 mg/mL	64.2 mg/mL	64.8 mg/mL	64.0 mg/mL	64.9 mg/mL	64.9 mg/mL	
非還元及び選 元 C E - S D S	無傷 I g G : 96.9% 総 I g G : 96.6% HC: 64.5% LC: 32.2%	無傷 I g G : 96.6% 総 I g G : 96.1% HC: 64.2% LC: 31.9%	無傷 I g G : 96.2% 総 I g G : 95.7% HC: 64.1% LC: 31.6%	無傷 I g G : 95.2% 総 I g G : 95.5% HC: 64.2% LC: 31.3%	無傷 I g G : 94.2% 総 I g G : 93.9% HC: 62.9% LC: 31.1%	無傷 I g G : 93.9% 総 I g G : 94.1% HC: 63.3% LC: 30.8%	
SEC	97.4% 単量体 2.0% 凝集体	96.8% 単量体 2.4% 凝集体	96.9% 単量体 2.5% 凝集体	96.4% 単量体 2.8% 凝集体	96.1% 単量体 3.0% 凝集体	96.3% 単量体 2.9% 凝集体	
pI c I E F	pl=8.8 参照標準に適合して いる追加のピークは 見られない。 主ピーク = 55.9% 酸 = 42.4% 塩基 = 1.7%	pl=8.9 参照標準に適合して いる追加のピークは 見られない。 主ピーク = 56.8% 酸 = 41.2% 塩基 = 2.0%	pl=8.9 参照標準に適合して いる追加のピークは 見られない。 主ピーク = 54.2% 酸 = 43.7% 塩基 = 2.1%	pl=8.9 参照標準に適合して いる追加のピークは 見られない。 主ピーク = 53.5% 酸 = 44.3% 塩基 = 2.2%	pl=8.9 参照標準に適合して いる追加のピークは 見られない。 主ピーク = 51.7% 酸 = 46.3% 塩基 = 2.0%	pl=8.9 参照標準に適合して いる追加のピークは 見られない。 主ピーク = 50.5% 酸 = 47.4% 塩基 = 2.1%	
アフィニティ	111%	136%	87%	99.7%	130%	97%	
生物学的活性	NP	NP	NP	NP	NP	88%	

NP = 実施されていない、p i c I E F

【 0 5 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 5 0】

表 5 0 安定性試験：保管条件 2 5℃／6 0 % R H のデータ

試験	Initial 適合	時点 (月単位)		
		1	3	6
外見		微粒子が観察されないこと に適合	微粒子が観察されないこと に適合	微粒子は観察されないこと を確認
pH	6.6	6.6	6.6	6.55
濃度	63.6 mg/mL	63.9 mg/mL	64.7 mg/mL	63.6 mg/mL
非還元及び還元 C E - S D S	無傷 I g G : 96.9% 総 I g G : 96.6% HC:64.5% LC:32.2%	無傷 I g G : 94.9% 総 I g G : 94.0% HC:63.4% LC:30.6%	無傷 I g G : 90.7% 総 I g G : 90.1% HC:62.0% LC:28.1%	無傷 I g G : 81.4% 総 I g G : 84.9% HC:60.5% LC:24.4%
SEC	97.4% 単量体 2.0% 凝集体	96.2% 単量体 2.8% 凝集体	95.4% 単量体 3.3% 凝集体	93.3% 単量体 4.5% 凝集体
icIEF	pI=8.8 参照標準に適合している。追加 のピークは見られない。 主ピーク = 55.9% 酸 = 42.4% 塩基 = 1.7%	pI=8.9 参照標準に適合している。追加の ピークは見られない。 主ピーク = 48.6% 酸 = 49.2% 塩基 = 2.2%	pI=8.9 参照標準に適合している。追加の ピークは見られない。 主ピーク = 37.5% 酸 = 60.2% 塩基 = 2.3%	pI=8.8 参照標準に適合している。追加の ピークは見られない。 主ピーク = 25.3% 酸 = 72.6% 塩基 = 2.1%
アフィニティ	111%	123%	86%	115%

i c I E F = 画像化されたキャピラリー等電点電気泳動

【 0 5 7 8 】

【表 5 1】

表 5 1 ICH安定性試験：保管条件 2 ～ 8℃、直立のデータ

試験	時点（月単位）			
	初期	1	3	6
外見	外見適合。微粒子は観察されなかった。	外見適合。微粒子は観察されなかった。	外見適合。微粒子は観察されなかった。	外見適合。微粒子は観察されなかった。
pH	6.6	6.5	6.5	6.5
濃度	61 mg/mL	61 mg/mL	61 mg/mL	61 mg/mL
非還元 C E - S D S	無傷 I g G：95%	無傷 I g G：95.4%	無傷 I g G：95.2%	無傷 I g G：93%
還元 C E - S D S	総 I g G：95% 重鎖：63.8% 軽鎖：31.6%	総 I g G：95.8% 重鎖：64.4% 軽鎖：31.4%	総 I g G：95.0% 重鎖：63.7% 軽鎖：31.3%	総 I g G：94.0% 重鎖：62.8% 軽鎖：31.6%
SEC	98%単量体 2%凝集体	97.1%単量体 2.9%凝集体	97.7%単量体 2.3%凝集体	95.8%単量体 3.9%凝集体
icIEF	pI = 8.9 主ピーク = 55% 酸 = 43.1% 塩基 = 2.0%	pI = 8.9 主ピーク = 53.6% 酸 = 44.5% 塩基 = 2.0%	pI = 8.9 主ピーク = 52.1% 酸 = 45.9% 塩基 = 1.9%	pI = 8.9 主ピーク = 49.9% 酸 = 48.2% 塩基 = 1.9%
アフィニティ	111%	127%	95%	94%
生物学的活性	NP	NP	NP	96%
エンドトキシン	<0.0004 EU/mg	NP	NP	NP
無菌性	増殖なし、無菌	NP	NP	NP
亜視覚微粒子	≥10 μm：容器当たり 1 5 . 5 粒子； ≥25 μm：容器当たり 0 粒子	NP	NP	NP
抽出可能な体積	適合（9 . 3 m L）	NP ¹	NP ¹	適合（9 . 1 m L）

NP = 実施されていない

【 0 5 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

表 5 2 ICH安定性試験：保管条件 25℃/60%RH、直立のデータ

試験	時点 (月単位)			
	初期	1	3	6
外見	外見適合。微粒子は観察されなかった。	外見適合。微粒子は観察されなかった。	外見適合。微粒子は観察されなかった。	外見適合。微粒子は観察されなかった。
pH	6.6	6.5	6.5	6.5
濃度	61 mg/mL	61 mg/mL	62 mg/mL	61 mg/mL
非還元CE-SDS	無傷 I g G : 95%	無傷 I g G : 93.2%	無傷 I g G : 88.1%	無傷 I g G : 82%
還元CE-SDS	総 I g G : 95% 重鎖 : 63.8% 軽鎖 : 31.6%	総 I g G : 94.2% 重鎖 : 64.0% 軽鎖 : 30.2%	総 I g G : 88.7% 重鎖 : 61.5% 軽鎖 : 27.1%	総 I g G : 84% 重鎖 : 59.5% 軽鎖 : 24.5%
SEC	98% 単量体 2% 凝集体	96.5% 単量体 3.5% 凝集体	95.2% 単量体 4.8% 凝集体	92.8% 単量体 3.7% 凝集体
icIEF	pI = 8.9 主ピーク = 55% 酸 = 43.1% 塩基 = 2.0%	pI = 8.9 主ピーク = 44.6% 酸 = 53.2% 塩基 = 2.2%	pI = 8.9 主ピーク = 33.9% 酸 = 63.9% 塩基 = 2.2%	pI = 8.9 主ピーク = 25.1% 酸 = 73.0% 塩基 = 1.9%
アフィニティ	149%	95%	91%	96%
生物学的活性	NP	NP	NP	78%
エンドトキシン	<0.0004 EU/mg			
無菌性	増殖なし、無菌			
亜視覚微粒子	≥ 10 μm : 容器当たり 15.5 粒子 ; ≥ 25 μm : 容器当たり 0 粒子			≥ 10 μm : 容器当たり 12.0 粒子 ; ≥ 25 μm : 容器当たり 0 粒子
抽出可能な体積	適合 (9.3 mL)			適合 (9.0 mL)

NP = 実施されていない

【0580】

実施例 32：間質性肺疾患に関連する全身性硬化症（SSc-ILD）を有する対象における A219 の有効性及び安全性を評価するための二重盲検無作為化プラセボ対照試験。

SSc は、米国で約 120,000 人、欧州で約 80,000 人の患者、主に中年女性に影響を及ぼす稀な結合組織疾患である（Bergamasco, Clinical Epidemiology 2019, 11 257-273）。SSc の病因はほとんど不明であるが、遺伝子要因及び環境要因の両方が関与する可能性が高い。SSc 病因における主要事象は、内皮細胞への損傷であると考えられており、これに続いて、細胞外マトリックスの過剰な堆積及び蓄積をもたらす異常な血管及び免疫応答が起こる。結果として生

10

20

30

40

50

じる進行性組織リモデリングは、組織構造を破壊し、臓器機能の喪失を引き起こす可能性がある（Bergamasco, Clinical Epidemiology 2019, 11: 257-273）。

【0581】

SScの疾患は、皮膚、血管、心臓、肺、腎臓、GI管、及び筋骨格系に影響を及ぼし、レイノー現象、関節炎、指及びつま先上の痛みを伴う潰瘍、皮膚の肥厚、息切れ、高血圧、及び重度の疲労を含む可変の集合の症状のを引き起こす。

【0582】

SScを有する患者は、生活の質（QoL）が低下し、多くの場合、重度の障害、線維症関連臓器不全を経験し、早期に死亡する（Tackling systemic sclerosis from all angles. Lancet Rheumatol 2020, 2: e121）。European Scleroderma Trials and Research（EUSTAR）データベースでは、肺線維症は、疾患特異的死亡率の35%、全死亡率の約20%を占めていた（Tyndall, Ann Rheum Dis 2010, 69: 1809-15）。より最近のデータは、現在、ILDが、SScを有する患者の間で最も一般的な死亡原因であり、有病率が最大30%、10年死亡率が最大40%であることを示している（Perelas, Lancet Respir Med 2020, 8: 304-20）。

【0583】

コルチコステロイド及び免疫抑制療法（MMF、メトトレキサート、シクロスポリン）は、満たされていないニーズを示す、この適応症の特定の承認なしにSSc-ILD患者に処方される。

【0584】

最近、2つの薬剤（ニンテダニブ及びトシリズマブ）が、SScに対して承認されており、両方ともSSc-ILDに対してであるが、しかしながら、重要な満たされていないニーズが残っている。SSc-ILDを有する患者における肺機能低下の速度を遅らせることができるが、これらの療法はいずれも、mRSS、呼吸困難、及びQoL又は生存に有意義な利益をもたらしていない（Khanna, J Scleroderma Rel Dis 2017, 2(1): 11-18、Distler, N Engl J Med 2019, 380: 2518-28、Roofeh, Arthritis Rheumatol 2021, 73: 1301-1310）。

【0585】

本開示は、びまん性皮膚強皮症及び間質性肺疾患（SSc-ILD）を伴う全身性硬化症が、線維症及び広範な炎症プロファイル（間質性炎症変化及び線維症の両方の組み合わせ）によって特徴付けられることを提供する。このプロファイルは、炎症性腸疾患（IBD）における炎症及び線維症に寄与する、TL1A及びその受容体DR3の役割と一致する。本開示は、TL1Aの多面的な効果が、線維芽細胞に対する直接的な影響からTh2及びTh17免疫応答までのSScの病因に直接関与する多くの効果を含むことを提供する。炎症を駆動するそれらの役割に加えて、TL1A及びDR3は、線維芽細胞の直接刺激によって炎症メカニズムとは独立して線維症を駆動し得る。TL1Aはまた、線維芽細胞を直接活性化すること、及びトランスフォーミング成長因子-ベータ（TGF-β）などのサイトカインを上方制御することによって線維症を駆動し、コラーゲン配置及び線維症をもたらす。SScを有する患者の線維性皮膚及び肺において、TGF-β調節遺伝子の発現は、疾患活性と相関し、これは、このサイトカインが病因の媒介物質であることを示している。TGF-βのより高い血清値も、健常な対象と比較して、SSc患者において観察され、疾患の重症度（例えば、指潰瘍、より広範な皮膚線維症）と正の相関を有した。

【0586】

本開示は、TL1A-DR3シグナル伝達がSSc患者における肺線維症の発症に寄与すること、及びA219などの抗TL1A遮断抗体による治療的介入が、そのような患者

10

20

30

40

50

に臨床的利益をもたらすであろうことを特に提供する。SScについて本明細書に提供される治療的標的としてのTL1Aと一致して、血清TL1Aレベルは、健常な対照よりもSScを有する患者において高く ($p = 0.001$)、末梢血単核細胞 (PBMC) におけるTL1A mRNA発現は、健常な対照と比較してSScを有する患者において有意に高かった ($p < 0.001$)。TL1A-DR3軸と線維症との間の因果関係は、肺線維症のマウスモデルにおいて示されている。マウスモデルにおいて、DR3欠損又は遮断は、肺における線維性疾患を顕著に改善するのに十分であった。更に、組換えTL1Aのマウスの肺への直接投与は、DR3依存的な線維症の急速な発症を開始した。初代ヒト肺線維芽細胞及び気管支上皮細胞は、TL1A受容体、DR3を発現し、増殖し、平滑筋アクチンを発現し、並びに細胞外マトリックスタンパク質、コラーゲン、及びペリオスチンを分泌することによって、インビトロで組換えTL1Aに応答する。次いで、TL1AとDR3との相互作用を破壊する薬剤は、線維症及びリモデリングを伴う肺疾患における脱制御された組織細胞活性を予防する可能性を有する。

10

【0587】

SSc-ILDにおける抗TL1A抗体A219の有効性を検証するために、第2相臨床試験を実施する。臨床試験は、図25に示される誘導期間、及び図25に示される非盲検延長（維持）期間を含む。臨床試験プロトコルの詳細な設計は、以下の表53のプロトコル概要に示されている。

【0588】

20

30

40

50

【表 5 3 - 1】

表 5 3 : 臨床試験プロトコルの概要

表題:	間質性肺疾患に関連する全身性硬化症(SSc-ILD)を有する対象におけるA219の有効性及び安全性を評価するための二重盲検無作為化プラセボ対照試験 ATHENA-SSc-ILD試験
プロジェクト段階:	第2相
目的:	主要: ●SSc-ILDにおけるA219の安全性及び忍容性を評価する ●50週間にわたるA219対プラセボの強制肺活量(FVC)のベースラインからの年間変化率(mL)を比較する 副次: ●50週目でのA219対プラセボのmLでのFVCのベースラインからの変化をと比較する ●50週間にわたるA219対プラセボの予測されたパーセントでのFVCのベースラインからの年間変化率を比較する ●50週目でのA219対プラセボの予測されたパーセントでのFVCのベースラインからの変化を比較する ●50週目での高解像度コンピュータ断層撮影(HRCT)定量間質性肺疾患-A219対プラセボの全肺(QILD-WL)におけるベースラインからの変化を比較する ●50週目でのA219対プラセボのAmerican College of Rheumatology Combined Response Index in Systemic Sclerosis(ACR CRISS)スコアの5つのコア尺度のうち3つ以上の改善を有する対象の割合を比較する 探索的: ●コンパニオン診断(CDx)亜群におけるFVCのベースラインからの変化を評価する ●CDx亜群におけるHRCT QILD-WLのベースラインからの変化を評価する ●HRCT定量的肺線維症のベースラインからの変化を評価する -経時的なA219対プラセボの全肺(QLF-WL) ●HRCT定量的肺線維症のベースラインからの変化を評価する -経時的なA219対プラセボの最大関与の葉(QLF-LM) ●経時的に、A219対プラセボのHRCT定量すりガラス全肺(QGG-WL)のベースラインからの変化を評価する ●経時的に、肺外CRISS成分の変化を評価する ●皮膚生検下位試験に同意した対象における皮膚生検における組織学的変化を評価する ●皮膚生検下位試験に同意した対象における皮膚生検における遺伝子発現の変化を評価する ●経時的に、総腫瘍壊死因子様サイトカイン1A(TL1A)濃度を含む組織及び血清の薬力学的(PD)マーカーに対するA219の効果を評価する ●経時的に、SSc-ILDを有する対象におけるA219の薬物動態(PK)を評価する ●経時的に、バイオマーカーに対するA219の効果を評価する ●肺線維症を有する生活(L-PF)、強皮症皮膚患者報告転帰-18(SSPRO-18)、及びCalifornia Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract(UCLA SCTC GIT2.0)文書を含む、経時的な患者報告生活の質(QoL)転帰に対するA219の効果を評価する

10

20

30

40

【 0 5 8 9 】

【表 5 3 - 2】

試験設計:	これは、びまん性皮膚疾患及びILDを有するSScを有する対象における、A219の安全性、忍容性、及び有効性を評価するためにデザインされた、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。本試験は、データ監視委員会(DMC)の後援の下で実施される。 本試験には4つの期間(スクリーニング期間、治療期間、非盲検延長[OLE]期間、及び追跡[FU]期間)がある。 スクリーニング期間の後、約100人の適格な対象は1:1の方式で無作為化され、0週目/1日目に静脈内(IV)投与を介して1000mgのA219又はプラセボを受け、続いて、2週目に500mg又はプラセボIVを受け、次いで、4週ごとに(Q4W)、46週目まで受ける。 0週目/1日目の無作為化は、抗トポイソメラーゼ抗体(+/-)の存在及びCDx状態(+/-)によって階層化される。 1か月以内に(ベースラインに対して、mLで)10%超のFVC体積の低下を経験し、繰り返し確認された対象は、治験責任医師の裁量で、試験薬(例えば、A219又はプラセボ)の更なる投与なしに試験を継続し、SSc-ILDの治療に有用な他の薬剤(ニンテダニブ、トシリズマブ、シクロホスファミド、及びリツキシマブを含む)を使用し得る。これらの対象は、予定された試験訪問に出席し続ける必要がある。試験を中止する対象は、最終投与から12週間の追跡期間を有する。 皮膚の悪化又は他の非肺強皮症関連臓器官の悪化を経験した対象は、治験責任医師の裁量で、本試験に留まり、試験薬を継続し、本試験で併用療法として許容される他の標準治療(SOC)療法の用量を増加させるか、又は追加し得る。試験を中止する対象は、最終投与から12週間の追跡期間を有する。 50週の治療期間を完了した対象は、治療の割り当てに関係なく、この患者集団における新たな安全性及び有効性データの分析に付随する、全ての50週目の評価の完了後に50週目の訪問から開始するOLEに入る選択肢を有する。

10

20

【 0 5 9 0】

【表 5 3 - 3】

サンプルサイズ:	本試験は、約100名の対象を無作為化することが計画されている。 群当たり50のサンプルサイズは、A219とプラセボとの間のFVCの平均変化において、0.1の両側有意水準で、年当たり240mLの治療効果を検出するために80%以上の統計的能力を可能にする。
対象の種類:	SScの2013 American College of Rheumatology(ACR)/European League Against Rheumatism(EULAR)分類基準を満たす18歳以上の男性又は女性対象。
製剤:	A219は、再構成後のIV投与用に、それぞれ500mgのA219(注入用溶液の場合、60mg/mL濃縮)を含有する10mLバイアルで供給される。
用量:	対象は、以下のように1:1の比で無作為化される: ●0週目/1日目にA219 1000mgのIV、続いて、2週目、次いで、46週目までQ4Wで500mg ●0週目/1日目、2週目、46週目までQ4Wでプラセボ(0.9%生理食塩水)IV OLE中、全ての対象は以下を受ける: ●A219 500mgのIV Q4W
投与経路:	A219は、250mLの0.9%生理食塩水(NS)中に再構成され、30分間かけてIV投与される。

30

40

【 0 5 9 1】

50

【表 5 3 - 4】

試験評価項目:	主要: ●有害事象(AE)、重篤な有害事象(SAE)、中止につながるAE、及び著しい臨床検査異常値を報告した対象の割合。 ●50週間にわたるA219対プラセボのmLでのFVCのベースラインからの年間変化率を比較する 副次: ●50週目でのA219対プラセボのmLでのFVCのベースラインからの変化をと比較する ●50週間にわたるA219対プラセボの予測されたパーセントでのFVCのベースラインからの年間変化率を比較する ●50週目でのA219対プラセボの予測されたパーセントでのFVCのベースラインからの変化を比較する ●50週目でのA219対プラセボのHRCT QILD-WLのベースラインからの変化をと比較する ●50週目でのA219対プラセボのACR CRISSスコアの5つのコア尺度のうち3つ以上が改善した対象の割合を比較する 探索的: ●CDx亜群におけるFVCのベースラインからの変化を評価する ●CDx亜群におけるHRCT QILD-WLのベースラインからの変化を評価する ●経時的に、A219対プラセボのHRCT QLF-WLのベースラインからの変化を評価する ●経時的に、A219対プラセボのHRCT QLF-LMのベースラインからの変化を評価する ●経時的に、A219対プラセボのHRCT QGG-WLのベースラインからの変化を評価する ●改変ロドナン皮膚スコア(mRSS)、患者の全体的評価、医師の全体的評価、Health Assessment Questionnaire Disability Index(HAQ-DI)の変化を含む、肺外CRISS成分の経時的なベースラインからの変化を評価する ●皮膚生検下位試験に同意した対象における皮膚生検における組織学的変化を評価する ●皮膚生検下位試験に同意した対象における皮膚生検における遺伝子発現プロファイルの変化を評価する ●皮膚生検下位試験に同意した対象における皮膚生検における単一細胞の遺伝子発現の変化を評価する ●経時的に、TL1A濃度を含む組織及び血清PDマーカーに対するA219の効果を評価する ●経時的に、SSc-ILDを有する対象におけるA219のPKを評価する ●経時的に、バイオマーカーに対するA219の効果を評価する L-PF、SSPRO-18、及びUCLA SCTC GIT2.0文書を含む経時的な患者報告QoL転帰へのA219の効果を評価する	10 20 30 40

【 0 5 9 2 】

【表 5 3 - 5】

選択基準:	対象は、本試験に組み入れられるために以下の基準を満たす必要がある。 1.18歳以上の男性又は女性。 2.対象は、2013 ACR/EULARのSScの定義を満たす必要がある。 3.対象は、スクリーニング前にSSc発病(最初の非レイノー症状によって定義される)が5年以下である必要がある。 4.対象は、顔及び頸部を除く肘及び膝に近位の任意のレベルの皮膚肥厚として定義されるびまん性皮膚強皮症を有している必要がある。MRSSの合計は、15~35単位である必要がある。 5.対象は、中央読み取りによって評価される、関与範囲10%以上のHRCTによって確認された肺における線維性疾患のSSc関連ILDを有する必要がある。選択基準8dに記載されているように、SSc-ILDの悪化が文書化されている場合、10%未満の関与を有する対象は、依然として適格であり得る。 6.FVCは予測正常値の45%以上である。 7.一酸化炭素に対する肺の拡散能力(DLCO)は、予測される正常値の45%以上(ヘモグロビン[Hgb]に対して補正)である。 8.以下の基準のうち少なくとも一つを満たす: a.CRP>正常上限(ULN) b.赤血球沈降速度(ESR)>28mm/時間 c.抗トポイソメラーゼ(抗Scl-70)抗体陽性 d.基礎となるSSc-ILDの最近の悪化の証拠。これには、以下のうちの1つが含まれる: i.過去12ヶ月間に予測されたFVCの10%超の低下 ii.過去12ヶ月間のFVCの減少が予測の5%超及び10%未満、プラス呼吸困難の悪化又はHRCTでのSSc-ILDの程度の悪化のいずれか iii.過去12ヶ月間の呼吸困難の悪化及びHRCTでのSSc-ILDの程度。 9.対象は、該当する場合、以下の薬剤の安定化要件を満たさなければならない: a.無作為化前に4か月以上、ミコフェノール酸モフェチル(3g/日を超えない)又は経口若しくは皮下メトトレキサート(25mg/週を超えない)又はアザチオプリン(150mg/日を超えない)のいずれか(1回以下の治療) b.無作為化前の2週間、経口コルチコステロイド$\leq 10\text{mg/日}$ブレドニゾン相当量吸入及び局所用コルチコステロイドは認められている。 10.妊娠につながる可能性のある任意の性交に関与する出産の可能性のある女性(WOCBP)である対象について、対象は、1日目より少なくとも4週間前から2つの非常に効果的な避妊法を使用しており、試験薬の最後の投与から少なくとも12週間後まで2つの非常に効果的な避妊法を継続して使用することに同意する。 11.男性対象及び/又はそのパートナーは、スクリーニングから試験薬の最後の用量後12週間まで、2つの非常に効果的な避妊法を使用する必要がある。 12.書面によるインフォームドコンセントを提供し、試験の要件を理解し、遵守できること。	10 20 30 40

【 0 5 9 3 】

【表 5 3 - 6】

除外基準:	以下の特徴を有する対象は、本試験から除外される: 性別及び生殖状態 1.WOCBP、及び妊娠の可能性のある女性/パートナーがいる男性で、試験期間全体、及び被験薬の最終投与後の最大12週間、妊娠を避けるために2つの効果の高い避妊法を使用することを望まない、又は使用することができない。 2.妊娠中又は授乳中の女性。 3.登録時又は無作為化前に、妊娠検査が陽性である女性。 標的疾患の例外 4.気道閉塞(1秒の気管支拡張前強制呼気量(FEV1)/FVC<0.7)。 5.右心カテーテルで臨床的に重大な肺動脈高血圧症(PAH)があり、2回の経口若しくは吸入療法又は1回の非経口療法を必要とする。 6.その他の臨床的に重大な肺異常。 既往歴及び併発疾患 7.血清抗セントロメア抗体陽性。 8.別の炎症性結合組織疾患(例えば、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、混合性結合組織疾患、又は皮膚/多発性筋炎)の現在の臨床診断。併発性強皮症関連ミオパシー、線維筋痛症、及び二次性シェーグレンは許容される。 9.皮膚の処置以外で手術が予定されているか、手術の必要性が予測される対象。 10.臨床的に意義のある薬剤又はアルコール乱用の既往を有する対象。 11.現在喫煙者(電子タバコを含む)/スクリーニングから6ヶ月以内に喫煙している対象。 12.重度、進行性、又は制御不能な腎疾患、肝疾患、血液疾患、胃腸疾患(重度の再発性誤嚥を含む)、心臓疾患、神経疾患、眼科疾患、又は脳疾患の症状が現在あること。治験責任医師の意見で、本試験への参加に関し、対象を許容できないリスクに曝す可能性がある、医学的併発状態。 13.過去5年以内にがん(局所切除により治癒した非メラノーマ性の皮膚細胞がん又はインサイチュ子宮頸以外)の既往を有する対象。非メラノーマ性の皮膚細胞がんがある場合には、登録前に除去されなければならない。限定的な外科的介入で治療された上皮内がん又は限局性の子宮頸がんを有する対象は、許容される。	10 20 30

【 0 5 9 4 】

【表 5 3 - 7】

	14.結核(TB)のリスクがある対象。具体的には、以下の対象: a)活動性TBの既往 b)活動性TBの現在の臨床的、放射線学的又は検査的証拠 c)治療に成功しなかった潜伏性TB。潜伏性TBを示すTBスクリーニング検査で陽性の対象は、活動性TB感染が除外されるまで、及び潜伏性TBに対する適切な介入過程が無作為化の少なくとも2週間前に開始され、スクリーニング中に活動性TBの所見が認められない場合を除き、本試験に適格ではない。 15.過去3か月以内に何らかの重篤な細菌感染症を有した、又は任意の慢性的な細菌感染症(慢性腎盂腎炎、骨髓炎、及び気管支拡張症など)を有する対象。 16.悪性腫瘍が疑われる、乳がんスクリーニングを受けた女性対象であり、追加的な臨床評価、臨床検査評価、又は他の診断評価の後に悪性腫瘍の可能性を合理的に除外できない女性対象。 17.無作為化の4週間前にIV抗微生物治療、又は無作為化の2週間前に経口抗微生物治療を必要とする対象を含むが、これに限定されない何らかの活動性感染症(爪床の真菌感染を除く)を有する対象。スクリーニング中にヒト免疫不全ウイルス(HIV)、B型肝炎、又はC型肝炎の感染のエビデンスが検出された対象も除外されるが、1年以上再発がない、C型肝炎の治療に成功した対象は許容される。無作為化の4週間以内にCOVID-19感染症の活動性が証明されている、若しくは疑われている、又は無作為化の2週間以内に、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)のポリメラーゼ連鎖反応(PCR)検査で無症候性の陽性である対象は除外される。 18.被験者の予定された初回投与から3か月以内に生ワクチンの投与を受けた対象、又は試験中のいずれかのときに生ワクチンを必要とする対象。 臨床試験所見 19.以下の臨床検査値のいずれか: a.Hgb<8.0g/dL(80g/L) b.白血球(WBC)<2,500/mm³(2.5×10⁹/L) c.血小板<1,000/mm³(1×10⁹/L) d.血小板<100,000/mm³(100×10⁹/L) e.血清クレアチニンが正常上限の2倍超(ULN) f.血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)がULNの2倍超 g.治療責任医師の意見で、本試験への参加に関し、対象を許容できないリスクに曝す可能性がある、任意の他の臨床検査結果。 禁忌の治療及び/又は薬剤 20.以下での治療: a.無作為化の8週間以内のD-ペニシラミン、スルファサラジン、シクロスポリン、又はトファシチニブ b.無作為化の3ヶ月以内のシクロホスファミド、トシリズマブ、ニンテダニブ、アバタセプト、レフルノミド、タクロリムス、又はリウマチ性疾患のためのその他の承認された生物製剤 c.無作為化の6ヶ月以内のリツキシマブ。 21.30日以内に他の治験化学剤、又は無作為化の8週間又は5半減期以内(いずれか長いほう)に他の治験生物製剤。 22.A219への曝露歴。 他の除外基準 23.精神疾患又は身体疾患(例えば、感染性疾患など)のいずれかの治療のために強制勾留(非自発的収容)されている囚人又は対象は、本試験に登録してはならない。 24.法的又は精神的な無能力、又は本試験の要件を理解し、順守できないこと。 25.いずれかの既知の薬物成分に対する既知の過敏症。	10
		20
		30
		40

【 0 5 9 5 】

【表 5 3 - 8】

統計方法:	統計的な方法は、統計解析計画書(SAP)に詳述する。SAPは、解析方法及び具体的な計画された解析についての詳細を提供し、試験データベースがロックされ、対象の治療割り当てが非盲検化される前に、Prometheus Biosciences及びその被指名者によって準備され、承認される。 解析集団は、以下のように定義される: ●全解析セット(FAS):無作為化及びベースラインFVCで処置された全ての対象 ●安全性解析対象集団:処置される全対象。以下の解析が実施される: 有効性: 有効性評価は、FASにおいて、A219群とプラセボ群との差について検定する。 主要評価項目(すなわち、FVCの年間変化率)を分析し、FASにおけるA219処置群とプラセボ処置群との間で比較する。50週目までのFVCの線形変化を仮定して、線形混合効果モデルを、経時的なFVCの変化に適用して、治療効果を推定し、治療差を試験する。同様のモデルが、予測されたFVCの変化パーセントの副次的評価項目に使用される。 更に、処置及びCDx相互作用を含む同様の線形混合効果モデルを探索して、CDx状態による潜在的な差別治療効果を評価する。 有害事象: AEを、最新版の医薬品規制用語集(MedDRA)を使用してコード化する。 対象ごとのAEデータリストが提供される。このリストには、逐語的な用語、優先使用語(PT)、器官別大分類(SOC)、処置、重症度、重篤性基準、薬剤との関連性、及び取られた措置が含まれる。 治療中に発生した有害事象(TEAE)経験した対象の数、TEAEの数は、安全性の解析対象集団について頻度数を使用して処置別に要約される。 既往歴、心電図(ECG)、及び身体検査は、対象ごとにリスト化される。 ECG及び身体検査における変化は、最終報告書のテキストに記載される。 併用薬: 併用薬は、最新の世界保健機関(WHO)の薬剤辞書を使用してコード化され、治療別にリスト化される。 薬物動態: 訪問ごとのA219濃度及び抗薬物抗体(ADA)の要約統計。

10

20

30

【0596】

実施例 33 : 安全性、PK、PD、及び免疫原性に関する第 I 相臨床試験の結果。

第 I 相臨床試験を完了し、抗 T L 1 A 抗体 (例えば、A 2 1 9) の安全性、PK、PD、及び他のパラメータを評価した。第 I 相臨床試験は、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回用量、続く複数回用量を試験した。単回漸増用量 (SAD) コホートにおいて、抗 T L 1 A 抗体 (例えば、A 2 1 9) を、各投与コホートにおける 3 対 1 の無作為化 (3 5 対 1 1) を伴う合計 4 6 人の対象で試験した。5 m g、2 5 m g、1 0 0 m g、3 0 0 m g、6 0 0 m g、及び 1 0 0 0 m g の 6 つのコホート (例えば、6 用量レベル) を SAD について試験し、追跡期間は 1 4 週間であった。複数回漸増用量 (MAD) 試験において、抗 T L 1 A 抗体 (例えば、A 2 1 9) を、各投与コホートにおける 3 対 1 の無作為化 (1 7 ~ 6) を有する 2 3 名の対象で試験した。MAD 試験では、全ての対象が、1 日目、1 5 日目、及び 2 9 日目に 3 用量を受けた。MAD 試験では、5 0 m g、2 0 0 m g、5 0 0 m g の 3 つのコホート (用量レベル) を試験し、追跡期間は 1 8 週間であった。第 I 相臨床試験は、抗 T L 1 A 抗体 (例えば、A 2 1 9) の安全性及び忍容性、薬物動態 (PK)、免疫原性 (例えば、抗薬物抗体、ADA)、並びに薬力学的 (PD) マーカーを評価した。

40

【0597】

6 9 人の対象のうち 6 8 人 (9 8 . 5 %) が試験及びフォローアップ期間を完了し、1 人の患者は、2 0 0 m g の MAD において第 8 週まで完了したが、フォローアップを失っ

50

た。臨床試験では、重篤有害事象（S A E）は観察されなかった。試験中に、薬物関連の注入反応も薬物関連の注入時間の延長も見られなかった（最大1 0 0 0 m g の3 0 分間の注入）。身体検査、検査値、心電図、又はバイタルサインに臨床的に有意な変化は報告されなかった。

【0 5 9 8】

試験薬に関連して評価された全ての有害事象（A E）は、軽度であった。S A D 試験で報告された例示的な軽度のA Eとしては、A 2 1 9（6 0 0 m g 用量）で試験した3 5 人の対象における睡眠障害の報告1 件、及び1 1 人の対象プラセボ群における頭痛の報告1 件が挙げられる。M A D 試験で報告された例示的な軽度A Eには以下が含まれる。A 2 1 9 で試験した1 7 名の対象における下痢の1 件の報告、6 名の対象プラセボ群における下痢の1 件の報告、A 2 1 9 で試験した1 7 名の対象における睡眠障害の1 件の報告、A 2 1 9 で試験した1 7 名の対象におけるめまいの1 件の報告、及び1 1 名の対象プラセボ群における頭痛の1 件の報告。

10

【0 5 9 9】

したがって、抗T L 1 A 抗体（例えば、A 2 1 9）は、好ましい安全性及び忍容性を有する。

【0 6 0 0】

様々なP K パラメータを決定し、図2 6 A 及び2 6 B、並びに表5 4 ～5 8 に示した。

【0 6 0 1】

20

30

40

50

【表 5 4】

表 5 4 I V 注 入 (S A D) と し て 投 与 さ れ る A 2 1 9 の 単 回 用 量 後 の 血 清 A 2 1 9 薬 物 動 態 パ ラ メ ー タ の 要 約

治 療						
薬物動態パラメータ	A	B	C	D	E	F
AUC _{0-12h} (μg・時間/mL)	95.61 (79.7) [n=6]	1509 (33.1) [n=5]	10680 (16.9) [n=6]	35040 (22.8) [n=6]	72340 (24.4) [n=6]	135200 (12.5) [n=6]
AUC ₀₋₂₄ (μg・時間/mL)	120.6 (51.4) [n=6]	1246 (21.9) [n=5]	6080 (16.9) [n=6]	17200 (8.4) [n=6]	34940 (11.2) [n=6]	60130 (11.5) [n=6]
AUC ₀₋₄₈ (μg・時間/mL)	153.0 (63.4) [n=6]	1713 (33.0) [n=5]	11170 (13.9) [n=6]	35360 (23.6) [n=6]	73290 (25.6) [n=6]	137500 (12.8) [n=6]
AUC _{0-∞extrap (%)}	33.88 ± 20.837 [n=6]	11.41 ± 10.050 [n=5]	4.297 ± 5.5045 [n=6]	0.9035 ± 1.2359 [n=6]	1.296 ± 1.2698 [n=6]	1.730 ± 1.4655 [n=6]
C _{max} (μg/mL)	0.9647 (43.7) [n=6]	9.447 (14.8) [n=5]	39.89 (16.2) [n=6]	118.2 (18.3) [n=6]	219.7 (10.9) [n=6]	379.2 (20.6) [n=6]
T _{max} (時間)	0.759 (0.50, 2.00) [n=6]	1.000 (0.52, 2.00) [n=5]	0.509 (0.50, 1.00) [n=6]	0.759 (0.50, 1.00) [n=6]	1.000 (0.52, 12.00) [n=6]	0.750 (0.50, 6.00) [n=6]
K _{el} (1/時間)	0.005049 ± 0.0019135 [n=6]	0.004031 ± 0.0010395 [n=5]	0.002710 ± 0.00043788 [n=6]	0.002543 ± 0.00067609 [n=6]	0.002588 ± 0.0010459 [n=6]	0.002017 ± 0.00061249 [n=6]
t _{1/2} (時間)	151.4 ± 46.474 [n=6]	181.4 ± 46.482 [n=5]	262.4 ± 49.651 [n=6]	296.1 ± 109.39 [n=6]	306.5 ± 116.50 [n=6]	369.7 ± 108.15 [n=6]
CL (L/時間)	37.48 ± 21.666 [n=6]	15.17 ± 4.3784 [n=5]	9.024 ± 1.3063 [n=6]	8.676 ± 1.9984 [n=6]	8.406 ± 2.1096 [n=6]	7.322 ± 1.0102 [n=6]
V _d (L)	7.142 ± 2.1467 [n=6]	3.762 ± 0.64753 [n=5]	3.427 ± 0.82422 [n=6]	3.555 ± 0.88397 [n=6]	3.485 ± 0.85549 [n=6]	3.846 ± 1.0698 [n=6]
DN AUC _{0-12h} (μg・時間/mL/mg)	19.12 (79.7) [n=6]	60.37 (33.1) [n=5]	106.8 (16.9) [n=6]	116.8 (22.8) [n=6]	120.6 (24.4) [n=6]	135.2 (12.5) [n=6]
DN AUC ₀₋₂₄ (μg・時間/mL/mg)	2.547 (1094.4) [n=6]	16.79 (602.2) [n=5]	53.11 (881.3) [n=6]	150.2 (760.8) [n=6]	342.6 (618.7) [n=6]	104.6 (98.2) [n=6]
DN AUC ₀₋₄₈ (μg・時間/mL/mg)	30.60 (63.4) [n=6]	68.52 (33.0) [n=5]	111.7 (13.9) [n=6]	117.9 (23.6) [n=6]	122.1 (25.6) [n=6]	137.5 (12.8) [n=6]
DN C _{max} (μg/mL/mg)	0.1929 (43.7) [n=6]	0.3779 (14.8) [n=5]	0.3989 (16.2) [n=6]	0.3940 (18.3) [n=6]	0.3662 (10.9) [n=6]	0.3792 (20.6) [n=6]
治療の単回用量を、1 日目の0 時に3 0 分間におたる I V 注 入 として投与した。						
治 療 : A = 5 mg A219; B = 25 mg A219; C = 100 mg A219; D = 300 mg A219; E = 600 mg A219; F = 1000 mg A219						
AUC 及び C _{max} は、幾何平均及び幾何 CV% として提示される。						
T _{max} 値は、中央値 (最小値、最大値) として表される。						
他のパラメータは、算術平均 (± S D) として提示される。						

【 0 6 0 2 】

10

20

30

40

50

【表 5 5】

表 5 5 I V 注入として投与された A 2 1 9 Q 2 W の複数回用量後の血清 A 2 1 9 薬物動態パラメータの要約－1 日目 (MAD)

薬物動態パラメータ	治療		
	G	H	I
AUC _{last} (μ g*時間/mL)	2640(14.2)[n=6]	11600(12.3)[n=6]	30760(16.6)[n=5]
AUC ₁₄ (μ g*時間/mL)	2640(14.2)[n=6]	11610(12.3)[n=6]	30770(16.6)[n=5]
C _{max} (μ g/mL)	17.92(12.4)[n=6]	73.77(15.7)[n=6]	199.0(17.6)[n=5]
T _{max} (時間)	0.759(0.52、1.12)[n=6]	1.500(1.00、6.00)[n=6]	1.000(1.00、1.05)[n=5]
C _{trough} (μ g/mL)	4.070 $\pm$ 1.2370[n=6]	22.55 $\pm$ 3.4233[n=6]	59.40 $\pm$ 8.6232[n=5]
K _{el} (1/時間)	0.003658 $\pm$ 0.0013710[n=6]	0.002395 $\pm$ 0.00033531[n=6]	0.002401 $\pm$ 0.00034915[n=5]
	]	]	]
t _{1/2} (時間)	211.3 $\pm$ 71.445[n=6]	293.6 $\pm$ 35.985[n=6]	293.5 $\pm$ 41.107[n=5]
DN AUC _{last} (μ g*時間/mL/mg)	52.80(14.2)[n=6]	58.01(12.3)[n=6]	61.52(16.6)[n=5]
DN AUC ₁₄ (μ g*時間/mL/mg)	22.67(139.1)[n=6]	85.51(167.1)[n=6]	106.6(59.6)[n=5]
DN C _{max} (μ g/mL/mg)	0.3584(12.4)[n=6]	0.3688(15.7)[n=6]	0.3980(17.6)[n=5]
処置の複数の用量を、1 日目、15 日目、及び 29 日目の 0 時に 30 分間にわたって IV 注入として投与した。 治療: G=50mg の A219 Q2W、H=200mg の A219 Q2W、I=500mg の A219 Q2W AUC 及び C_{max} は、幾何平均及び幾何 CV% として提示される。 T_{max} 値は、中央値(最小値、最大値)として表される。 他のパラメータは、算術平均($\pm$SD)として提示される。			

【0 6 0 3】

10

20

30

40

50

【表 5 6】

表 5 6 I V 注入として投与された A 2 1 9 Q 2 W の複数回用量後の血清 A 2 1 9 薬物動態パラメータの要約－1 5 日目（MAD）

薬物動態パラメータ	治療		
	G	H	I
AUC _{tau} (μ g*時間/mL)	3407(29.1)[n=6]	19810(15.9)[n=6]	50020(15.4)[n=5]
C _{max, ss} (μ g/mL)	23.37(18.0)[n=6]	99.02(15.9)[n=6]	255.7(17.6)[n=5]
C _{min, ss} (μ g/mL)	5.215 $\pm$ 3.0633[n=6]	43.52 $\pm$ 6.9761[n=6]	117.8 $\pm$ 50.064[n=5]
C _{av, ss} (μ g/mL)	10.46 $\pm$ 2.5815[n=6]	59.58 $\pm$ 9.5902[n=6]	150.3 $\pm$ 23.364[n=5]
C _{trough} (μ g/mL)	5.215 $\pm$ 3.0633[n=6]	43.52 $\pm$ 6.9761[n=6]	99.56 $\pm$ 18.158[n=5]
T _{max, ss} (時間)	2.067(0.52、6.00)[n=6]	0.534(0.50、6.08)[n=6]	2.000(0.60、2.40)[n=5]
K _{el} (1/時間)	0.004610 $\pm$ 0.0024974[n=6]	0.001823 $\pm$ 0.00024889[n=6]	0.002296 $\pm$ 0.00054397[n=5]
t _{1/2} (時間)	191.3 $\pm$ 95.015[n=6]	386.4 $\pm$ 55.219[n=6]	313.6 $\pm$ 62.774[n=5]
CL _{ss} (L/時間)	15.23 $\pm$ 4.9675[n=6]	10.20 $\pm$ 1.5635[n=6]	10.09 $\pm$ 1.5138[n=5]
V _{ss} (L)	3.790 $\pm$ 1.3556[n=6]	5.675 $\pm$ 1.1080[n=6]	4.604 $\pm$ 1.3739[n=5]
DN AUC _{tau} (μ g*時間/mL)	68.15(29.1)[n=6]	99.05(15.9)[n=6]	100.0(15.4)[n=5]
DN C _{max, ss} (μ g/mL)	0.4674(18.0)[n=6]	0.4951(15.9)[n=6]	0.5115(17.6)[n=5]
R _{ac, AUC}	1.315 $\pm$ 0.29105[n=6]	1.717 $\pm$ 0.20859[n=6]	1.630 $\pm$ 0.12819[n=5]
R _{ac, C_{max}}	1.309 $\pm$ 0.12730[n=6]	1.344 $\pm$ 0.069527[n=6]	1.288 $\pm$ 0.091554[n=5]
RP-T	7.114 $\pm$ 5.4916[n=6]	2.320 $\pm$ 0.33489[n=6]	2.413 $\pm$ 0.78742[n=5]
%FLUC	188.8 $\pm$ 71.269[n=6]	95.92 $\pm$ 22.110[n=6]	94.78 $\pm$ 33.105[n=5]
処置の複数の用量を、1日目、15日目、及び29日目の0時に30分間にわたってIV注入として投与した。			
治療:G=50mgのA219 Q2W、H=200mgのA219 Q2W、I=500mgのA219 Q2W			
AUC及びC _{max} は、幾何平均及び幾何CV%として提示される。			
T _{max} 値は、中央値(最小値、最大値)として表される。			
他のパラメータは、算術平均($\pm$ SD)として提示される。			

【0 6 0 4】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

表 5 7 I V 注入として投与された A 2 1 9 Q 2 W の複数回用量後の血清 A 2 1 9 薬物動態パラメータの要約－ 2 9 日目 (MAD)

薬物動態パラメータ	治療		
	G	H	I
AUC _{tau} (μ g*時間/mL)	3148(51.4)[n=6]	23740(11.9)[n=6]	57430(10.6)[n=5]
C _{max, ss} (μ g/mL)	23.08(19.5)[n=6]	119.5(11.5)[n=6]	300.1(13.9)[n=5]
C _{min, ss} (μ g/mL)	9.190 $\pm$ 4.9563[n=6]	66.30 $\pm$ 6.8972[n=6]	159.4 $\pm$ 15.821[n=5]
C _{av, ss} (μ g/mL)	10.22 $\pm$ 4.1844[n=6]	71.08 $\pm$ 8.5764[n=6]	171.7 $\pm$ 18.425[n=5]
C _{trough} (μ g/mL)	0.6997 $\pm$ 0.63205[n=6]	16.93 $\pm$ 6.9592[n=6]	47.83 $\pm$ 10.898[n=5]
T _{max, ss} (時間)	1.325(0.52、5.95)[n=6]	2.000(0.50、6.13)[n=6]	2.000(0.50、6.00)[n=5]
K _{el} (1/時間)	0.003935 $\pm$ 0.0031363[n=6]	0.001901 $\pm$ 0.00071255[n=6]	0.001677 $\pm$ 0.00067543[n=5]
t _{1/2} (時間)	272.6 $\pm$ 195.15[n=6]	398.5 $\pm$ 112.66[n=6]	459.2 $\pm$ 148.22[n=5]
CL _{ss} (L/時間)	17.65 $\pm$ 9.6843[n=6]	8.473 $\pm$ 0.98033[n=6]	8.744 $\pm$ 0.90047[n=5]
V _{ss} (L)	5.427 $\pm$ 2.4446[n=6]	4.788 $\pm$ 1.1813[n=6]	5.816 $\pm$ 2.1556[n=5]
DN AUC _{tau} (μ g*時間/mL)	62.97(51.4)[n=6]	118.7(11.9)[n=6]	114.9(10.6)[n=5]
DN C _{max, ss} (μ g/mL)	0.4616(19.5)[n=6]	0.5975(11.5)[n=6]	0.6002(13.9)[n=5]
R _{ac, AUC}	1.278 $\pm$ 0.51418[n=6]	2.050 $\pm$ 0.14354[n=6]	1.872 $\pm$ 0.16208[n=5]
R _{ac, Cmax}	1.297 $\pm$ 0.16900[n=6]	1.630 $\pm$ 0.19500[n=6]	1.511 $\pm$ 0.10221[n=5]
RP-T	3.381 $\pm$ 1.9300[n=6]	1.814 $\pm$ 0.11010[n=6]	1.897 $\pm$ 0.18838[n=5]
%FLUC	174.3 $\pm$ 107.19[n=6]	75.58 $\pm$ 5.6244[n=6]	83.10 $\pm$ 15.890[n=5]
処置の複数の用量を、1日目、15日目、及び29日目の0時に30分間にわたってIV注入として投与した。			
治療:G=50mgのA219 Q2W、H=200mgのA219 Q2W、I=500mgのA219 Q2W			
AUC及びC _{max} は、幾何平均及び幾何CV%として提示される。			
T _{max} 値は、中央値(最小値、最大値)として表される。			
他のパラメータは、算術平均($\pm$ SD)として提示される。			

【 0 6 0 5 】

10

20

30

40

50

【表 5 8】

表 5 8 I V 注入 (MAD) として投与される A 2 1 9 Q 2 W の複数回用量後の血清 A
2 1 9 C_{trough} 値の定常状態評価

治療	日	幾何学的LS平均	p値
G	C _{trough} 1日目	3.897	0.0952
		4.180	0.0075
	C _{trough} 2日目	0.189	.
H	C _{trough} 1日目	22.34	0.4891
		43.08	0.0004
	C _{trough} 2日目	14.88	.
I	C _{trough} 1日目	58.91	0.1052
		98.26	<0.0001
	C _{trough} 2日目	46.84	.
処置の複数の用量を、1日目、15日目、及び29日目の0時に30分間にわたってIV注入として投与した。 治療:G=50mgのA219 Q2W、H=200mgのA219 Q2W、I=500mgのA219 Q2W 分析前に、濃度をln変換した。 幾何学的最小二乗平均(LSM)は、ANOVAからLSMの指数関数をとることによって得られた。 p値は、Helmertコントラスト、すなわち、その日対残りの日の平均の比較に対応する。 1日目、15日目、及び29日目のC_{trough}値は、それぞれ、15日目、及び29日目の投与前、並びに29日目の投与後に導き出されたC_{trough}に対応する。 .=値が見つからないか、報告できない。			

10

20

30

【0 6 0 6】

図 2 6 A 及び 2 6 B、並びに表 5 4 ~ 5 8 に示される結果は、抗 T L 1 A 抗体 (例えば、A 2 1 9) の P K が、治療用抗体の P K 性能基準を満たし、セクション 5 (実施例) で論じられる第 2 相投与レジメンを支持することを実証する。1 週間ごとの 5 0 0 m g の投与後の半減期は、約 1 9 日である。1 0 0 m g 以上の用量での用量比例曝露が P K プロファイルで観察された。

40

【0 6 0 7】

更に、標的係合を、臨床試験の対象の血清中の可溶性 T L 1 A 濃度を決定することによって評価した。本明細書で提供する抗 T L 1 A 抗体 A 2 1 9 は、図 2 7 A 及び 2 7 B に示されるように、用量依存的、堅牢、持続的な標的関与を示した。約 4 5 , 0 0 0 p g / m L の s T L 1 A で 2 0 0 m g の A 2 1 9 Q 2 W で最大化された血清中の可溶性 T L 1 A の増加によって決定される標的係合 (図 2 7 B)。そのような標的係合は、三量体 T L 1 A にのみ結合する対照参照抗 T L 1 A 抗体 (対照参照抗体配列、軽鎖配列番号 3 8 2、及び重鎖配列番号 3 8 3) で観察される 4 倍超高い (B a n f i e l d C , e t a l . B r J C l i n P h a r m a c o l . 2 0 2 0 ; 8 6 : 8 1 2 - 8 2 4、D a n e s e S , e t a l . C l i n G a s t r o e n t e r o l H e p a t o l . 2 0

50

21 Jun 11; S1542-3565 (21) 00614-5、Danese S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov; 19 (11): 2324-2332. e6を参照されたい)。したがって、単量体及び三量体TL1Aの両方に結合する本明細書に提供される抗TL1A抗体は、三量体TL1Aのみに結合する抗TL1A抗体よりも優れた標的係合を提供する。

【0608】

更に、抗TL1A抗体の免疫原性は、抗薬物抗体(ADA)を決定することによって評価される。臨床的に適切な用量(1000mgのSAD、200mg及び500mgのMAD)では、免疫原性率は20%以下であった。対照的に、対照参照抗TL1A抗体(軽鎖配列番号382及び重鎖配列番号383)の報告された免疫原性(例えば、ADA陽性)率は、健常なボランティア及びUC患者の両方において、同様の用量で80%を超えていた(Banfield C, et al. Br J Clin Pharmacol. 2020; 86: 812-824、Danese S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jun 11; S1542-3565 (21) 00614-5、Danese S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov; 19 (11): 2324-2332. e6を参照されたい)。臨床試験で観察されたADA力価は、A219曝露に反比例し、ADA陽性は、低いA219濃度でのみ生じた。

10

【0609】

ADAの潜在的な影響を更に評価するために、第I相試験でも中和抗体が決定された。臨床的に関連する用量での中和抗体率はまれであり、臨床的に関連する用量群(1000mgのSAD、200mg及び500mgのMAD)にわたって17人の対象のうち1人(6%)でのみ観察された。第I相試験で観察された免疫原性は、(1)試験を通して注入反応の報告がなかったためにADAが安全性に影響を与えなかったこと、(2)ADAが集団PKモデルにおけるA219のクリアランスに影響を与えなかったこと、及び(3)図27A及び27Bに示されるようにsTL1Aレベルに明らかな影響がなかったためにADAが標的係合に影響を与えなかった点で、臨床的に関連しなかった。

20

【0610】

要約すると、本明細書に提供される抗TL1A抗体は、好ましい安全性及び忍容性を有し、本明細書に提供される抗TL1A抗体のPKは、性能基準を満たし、第2相投与レジメンを支持し、本明細書に提供される抗TL1A抗体は、活性三量体TL1A及び不活性単量体TL1Aの両方を中和し、増加し、持続した標的との関与をもたらす。潜在的に、組織における活性TL1Aのより効果的な低下をもたらす。本明細書に提供される抗TL1A抗体は、その治療有効性に悪影響を及ぼし得る免疫原性を引き起こさない。

30

【0611】

実施例34：第I相臨床試験結果を用いた、生理学的に基づく薬物動態(PBPK)モデリング及び集団薬物動態モデリング(popPK)の更なる検証。

第I相臨床試験の対象からのPK、PD、及びTL1A濃度データに基づいて、更なるPBPKモデリング、popPKモデリング、及びモデルの検証を行った。更に上記(例えば、本セクション5(実施例))のように、PBPKモデルに含まれる主要なメカニズムには、中心組織、末梢組織、及び疾患組織(例えば、腸)区画、TL1A合成及びクリアランス、三量体と単量体状態との間の交換、IBD患者の疾患腸組織におけるTL1A合成の上方制御、A219による、単量体及び三量体TL1Aの両方への結合、並びに対照参照抗体の三量体TL1Aのみへの結合、抗TL1A抗体に対する投与、分布、非特異的除去、並びに膜TL1A媒介標的媒介性薬物動態、結合複合体の分布及びクリアランスが含まれる。PBPKモデルへの入力は次のとおりである。(1)本明細書で提供する抗TL1A抗体は、TL1A単量体及び三量体の両方に結合するが、対照参照抗体(軽鎖配列番号382及び重鎖配列番号383)は、TL1A三量体にのみ結合する。(2)TL1Aは、健常な対象の末梢区画及び炎症を起こした腸組織で全身的に合成され、TL1Aの組織発現の上昇は、疾患組織内のTL1Aの合成の増加によって引き起こされる。(3

40

50

）三量体 T L 1 A 及び単量体 T L 1 A は、急速に平衡して交換され、定常状態における単量体対三量体の比率が固定される。（４）薬物に結合した T L 1 A 三量体／単量体は、形態を変化させない。（５）抗 T L 1 A 抗体は、単一の結合事象において同じ有効な K d で三量体又は単量体に結合する。（６）遊離 T L 1 A 単量体及び三量体は、異なる速度で除去される。（７）抗体結合 T L 1 A 単量体及び抗体結合 T L 1 A 三量体は、同じ速度で除去される。（８）抗体結合 T L 1 A 単量体及び抗体結合 T L 1 A 三量体は、抗体と同様に分布し、膜 T L 1 A に結合した抗体は、膜 T L 1 A と同じ速度である。抗 T L 1 A 抗体の様々なパラメータの例示的な値は、表 5 9 に記載されている。

【 0 6 1 2 】

【表 5 9】

10

表 5 9. モデリングで使用されるパラメータ（薬物＝抗 T L 1 A 抗体）

値	説明
3	循環体積
13	全身性間質体積
0.27(6.6h)	遊離 TL1A 三量体の半減期
0.028(40分)	遊離 TL1A 単量体の半減期
0.6	三量体の質量分率 $\frac{\text{三量体}}{\text{三量体} + \text{単量体}}$
1.9	TL1A の末梢区画への分布時間スケール
1	TL1A の末梢区画への分画係数
0.1	総膜結合型 TL1A (膜 TMDD)
6	遊離受容体の内在化率
144	薬物分子量(投与用)
2.5	SC 投与の吸収半減期(典型的な mAb)
0.5	SC 投与のためのバイオアベイラビリティ
0.05	TL1A に対する薬物結合アフィニティ
1	TL1A 単量体に結合する薬物の能力
21	薬物の線形排出半減期
35	末梢区画への薬物の分布時間スケール
0.2	薬物の末梢区画への分配係数
35	薬物の分布時間スケール:末梢区画への TL1A 複合体
0.2	薬物の分配係数:末梢区画への TL1A 複合体
1.1	薬物の線形消失半減期:三量体複合体
1.1	薬物の線形消失半減期:単量体複合体
225	総 TL1A のベースライン濃度
12.95	全身間質体積から疾患腸体積を差し引いた値
0.05	100mL の結腸間質容積を有する 50% の結腸関与を想定した疾患腸体積 (Shah 及び Betts)
20	末梢合成率と比較した、疾患腸組織における TL1A 合成率のモル増加
35	腸内区画への薬物の分布時間スケール
0.04	薬物の腸区画への分配係数
35	薬物の分布時間スケール:腸区画への TL1A 複合体
0.04	薬物の分配係数:腸区画への TL1A 複合体
225	総 TL1A (疾患) のベースライン濃度

20

30

40

50

【0613】

モデルの検証のために、モデルをSADデータに適合させ、A219を用いた第I相臨床試験のQ2Wデータにベンチマークした。図28A及び28Bに示されるように、モデルは、合理的な合意を有するA219の単一の漸増データに適合した。更に、図28C及び図28Dに示すように、モデルは、追加の適合なしでA219の複数回漸増用量データを捕捉することができ、モデルの一貫性及び堅牢性を示した。同様に、追加の適合なしに、モデルは、(1)第I相単一漸増用量データ(図28E及び28F)、(2)第I相複数回漸増用量データ(図28G及び28H)、並びに(3)PK及び総sTL1Aレベルに対する第II相データ(図28I及び28J)に関する、TL1A三量体のみに結合する対照参照抗体(軽鎖配列番号382及び重鎖配列番号383)のデータを捕捉した(Banfield C, et al. Br J Clin Pharmacol. 2020; 86: 812-824. Danese S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov; 19(11): 2324-2332. e6, Hassan-Zahraee M, et al. Inflammatory Bowel Diseases 2021, XX, 1-13)。次いで、IBD特異的パラメータを校正して、臨床試験で対照参照抗体(軽鎖配列番号382及び重鎖配列番号383)で観察される、腸における遊離組織TL1Aレベルを捕捉した(図28K)。したがって、モデルは臨床試験データで検証された。

10

【0614】

この検証されたモデルを使用して、実施例29及び30に上述されたものと同様に、患者の疾患組織における遊離TL1A濃度を、健常な対象における対応する組織のTL1A濃度未満に低下させるための用量を決定することができる。図29A及び29Bは、患者の疾患組織における遊離TL1A濃度を、健常な対象における対応する組織のTL1A濃度未満にすることができる検証済みモデルから決定されたそのような用量の例を示す(IV 4×=1000mgの負荷用量、14日目、42日目、70日目に3×500mg、SC投与240mg Q1W又はQ2W)。

20

【0615】

検証されたモデルはまた、TL1A単量体及び三量体の両方に結合する抗TL1A抗体が、循環中により多くのTL1Aに関与し得、TL1A三量体にのみ結合する抗TL1A抗体よりも、疾患組織中のTL1Aのより大きな低下をもたらし得ることを確認した。検証されたモデルにおける直接比較では、TL1A単量体及び三量体の両方に結合する抗TL1A抗体は、図29Cに示されるようにTL1A三量体にのみ結合する抗TL1A抗体よりも多くのTL1Aを循環に関与させ、循環TL1A蓄積比は3.5倍であると決定された。検証済みモデルにおける直接比較では、TL1A単量体及び三量体の両方に結合する抗TL1A抗体はまた、図29Dに示されるように、TL1A三量体にのみ結合する抗TL1A抗体と比較して、疾患組織におけるTL1AのTL1Aの低下の高い割合(0日目から約100%低下)をもたらした。IBD患者の疾患組織は、上記の実施例29及び30に示されるように、20、30、40、50、60、70、又は更に100倍以上のTL1Aを産生することが多いため、患者の疾患組織における残余TL1A産生の数割合ポイントは、依然として病理学的TL1A濃度であり得る。

30

40

【0616】

同様に、popPKモデルを、第I相臨床試験データと更に適合させ、検証した。簡潔に述べると、線形及び非線形排出(標的媒介性薬物動態)を有するA219の2区画popPKモデルを、図30Aに示されるように、及び上記のように確立した。PKパラメータに臨床的に関連する効果を有する共変量は見出されなかった。popPKモデルは、図30B~30Eに示すように、第I相臨床試験データによく適合し、試験集団におけるA219及びTL1A濃度データを確実に予測した。更に、予測された及び観察されたA219濃度とTL1A濃度との間には、明らかなバイアスは存在しなかった(図30B~30E)。

【0617】

50

p o p P Kモデルを検証した後、p o p P Kモデルを使用して、様々な投与レジメン下でA 2 1 9及びT L 1 A濃度を決定した。検証されたp o p P Kモデルは、図3 1 A～図3 1 Hに示されるように、疾患組織におけるT L 1 A濃度を健常な対象のT L 1 A濃度未満に低下させるために、血清中の抗T L 1 A抗体濃度及びT L 1 Aの係合のレベル（循環中の総可溶性T L 1 A濃度）を達成する用量を確認した。

【0 6 1 8】

実施例3 5：抗T L 1 A抗体によるS S c－I L Dの治療の検証

本開示は、S S c－I L Dが、線維症及び広範な炎症プロファイルによって特徴付けられることを提供する。本発明者らは、S S c－I L Dの病因が、先天性及び適応性免疫炎症性細胞の浸潤及び活性化を引き起こし、続いて線維芽細胞の動員、活性化、及び筋線維芽細胞への分化を引き起こし、細胞外マトリックス、特にコラーゲンの蓄積、最終的には組織構造及び機能の破壊をもたらす細胞傷害を伴うことを認識した。増大する証拠の主体が、S S c及び線維化応答で観察される下流炎症経路の駆動因子としてのT L 1 A－D R 3経路に介入することを考慮すると、本発明者らは、本明細書に提供されるものなどのT L 1 A遮断抗体によるT L 1 Aの阻害が、S S c－I L Dに対して有効であり得ることを認識した。

【0 6 1 9】

本開示は、T L 1 Aが、主に抗原提示細胞及び内皮細胞によって産生されるサイトカインであり、T L 1 Aが、その後、細胞外プロテアーゼによって切断され、活性な可溶性三量体に変換され得る三量体I I型膜貫通タンパク質として発現されることを提供する。膜結合型又は可溶性形態かどうかにかかわらず、T L 1 Aは、その唯一の既知の受容体であり、T細胞、ナチュラルキラー（NK）及びNK－T細胞、自然リンパ球（ILC）、線維芽細胞、並びに上皮細胞上に広く見出されるTNF受容体スーパーファミリーのメンバーであるD R 3を介してシグナル伝達する。D R 3は、T L 1 A以外の既知のリガンドを有さず、T h 1、T h 2、及びT h 1 7系統細胞を含むエフェクターT細胞の増強を介して炎症を強力に駆動する。更に、本発明者らは、T L 1 AがT o l l様受容体（TLR）リガンド及びF c R架橋によって抗原提示細胞において、並びにT細胞受容体（TCR）刺激によってT細胞において誘導されることを認識した。

【0 6 2 0】

発明者らは、T L 1 Aの多面的な効果には、T h 2及びT h 1 7応答の活性化から線維芽細胞への直接的な影響に至るまで、S S cの病因に直接関係する細胞経路の活性化が含まれることを認識した。本開示は、T h 1 7細胞が、特に、T L 1 A－D R 3シグナル伝達によって増強され得ることを提供する。S S c患者と健常者との間の差次的遺伝子発現プロファイルを駆動するT L 1 Aの中心的役割を実証するために、T L 1 A刺激に応答するT L 1 Aシグネチャー遺伝子セットを特定した。簡潔に述べると、培養されたT h 1 7細胞をT L 1 Aで誘導し、T L 1 A刺激の2 4、4 8、又は7 2時間後に、刺激されたT H 1 7細胞における遺伝子発現を分析した。T L 1 A処置に応答するT H 1 7細胞における過剰発現遺伝子を、T L 1 Aシグネチャー遺伝子として特定した。培養されたC D 4＋T細胞中のT L 1 Aシグネチャー遺伝子も、培養中のC D 4＋T細胞上のT L 1 A刺激によって誘導され、それに応答する遺伝子を評価することによって特定した。次いで、S S c患者及び健常な対照対象におけるこれらのT L 1 Aシグネチャー遺伝子の発現を、バルクRNA s e q発現データを使用して分析し、比較して、T L 1 Aシグネチャー遺伝子が、健常な対象と比較して、S S c患者において差次的に発現されたかどうかを定した（図3 2）。図3 2は、T H 1 7細胞におけるT L 1 Aシグネチャー遺伝子及びC D 4＋細胞におけるそれらである、T L 1 A応答性シグネチャー遺伝子の両方のセットが、健常な対照組織と比較して、S S c患者の組織からのRNA s e qデータセットにおいて上昇したことを示す（図3 2）。

【0 6 2 1】

したがって、T L 1 A応答性遺伝子の発現は、健常な対象と比較してS S c患者で上昇する。

10

20

30

40

50

【0622】

更に、本開示は、慢性炎症が、SScにおける細胞外マトリックス沈着の変化及び最終的には線維症に寄与し得、Th1とTh2との間のサイトカインの歪んだバランスが線維症の特徴であり、Th2細胞は、炎症性線維化組織におけるTh1インターフェロン γ （IFN γ ）産生細胞を上回ってIL-13、IL-4、及びIL-5を産生することを提供する。その多面的な炎症促進活性に加えて、本開示はまた、TL1A-DR3経路が、線維芽細胞の直接刺激（例えば、図8）を介して、T細胞炎症メカニズムとは独立して線維症を駆動する能力を有することも提供する。同様に、発明者らは、ヒト初代肺線維芽細胞及び気管支上皮細胞が、DR3を発現し、増殖し、平滑筋アクチンを発現し、並びに細胞外マトリックスタンパク質、コラーゲン、及びペリオスチンを分泌することによって、インビトロで組換えTL1Aに応答することを認識した。TL1Aは、コラーゲン配置及び線維症をもたらす線維芽細胞を直接活性化することによって線維症を駆動する。

10

【0623】

まとめると、本開示を通じて発明者らは、TL1A-DR3シグナル伝達が、SSc-ILD患者における肺線維症を含む、SScの特徴である線維症に寄与し得、本明細書に提供されるものなどの抗TL1A抗体でのTL1A遮断が治療的利点を提供し得ることを認識した。肺の炎症及び線維症の両方を標的とすることにより、本明細書に提供されるような抗TL1A抗体は、SSc患者、より具体的にはSSc-ILD患者の転帰を実質的に改善し得る。

【0624】

SScの病因がTL1A-DR3シグナル伝達経路によって駆動され、したがって、本明細書に提供されるものなどの抗TL1AでTL1A-DR3経路を阻害することによって治療され得ることを更に支持するために、SSc患者由来のヒト皮膚の生検から分子データを生成し、分析した（図33）。図33に示されるように、TNFSF15（TL1A）の発現は、SSc患者由来の骨髓細胞で増加し、SSc患者（n=4の患者）由来のT細胞並びに線維芽細胞及びケラチノサイトでは、TNFRSF25（DR3）の発現が増加した。DR3の発現は、炎症性T細胞の活性化におけるTL1A媒介シグナル伝達の役割を支持する一方で、線維芽細胞及びケラチノサイトにおけるDR3の発現は、皮膚における線維芽細胞の活性化と一致し、線維症へのTL1A-DR3シグナル伝達の寄与を支持する。

20

30

【0625】

単一細胞レベルでの遺伝子発現はまた、ATAC-seq（配列決定を使用するトランスポザーゼアクセス可能なクロマチンについてのアッセイ）によって生成されたクロマチンアクセス可能性データを介して分析され、その結果は、SScにおけるTL1A-DR3シグナル伝達経路の役割及び抗TL1AでTL1A-DR3経路を阻害することによるSScの治療を更に支持した。簡潔に述べると、ATAC-seqは、クロマチンアクセス可能性を研究するために分子生物学で使用される技術であり、安定した転写活性である領域を特定するのに役立つ。図34Aに示されるように、樹状細胞及び単球／マクロファージ細胞において、TNFSF15（TL1A）遺伝子のクロマチンアクセス可能性の上昇が見られ、図34Aの右側のパネルに示された、図33に示される単一細胞レベルでのTNFSF15遺伝子の発現を更に裏付ける。同様に、ATAC-seqデータを、単一細胞レベルでのDR3（TNFRSF25）遺伝子について生成した（図34B）。図34A～34Bに示されるように、TL1Aは、骨髓細胞において発現され、DR3は、T細胞及び骨髓細胞において発現され、これらの両方は、SSc患者に見られる炎症のための重要な細胞である。

40

【0626】

したがって、SScの病因におけるTL1Aの役割、及び本明細書に提供される抗TL1AでTL1Aを遮断することによってSScを治療する治療メカニズムは、（1）健常な対象と比較したSSc患者におけるTL1A応答性シグネチャー遺伝子の発現の上昇、（2）SSc患者、特に、炎症促進性細胞におけるTL1A及びDR3自体の発現の上昇

50

、（３）ＳＳｃ患者における病因に寄与する細胞型におけるＴＬ１Ａ及びＤＲ３遺伝子の高いクロマチンアクセス可能性によって検証されている。

【０６２７】

【表６０－１】

表９Ｂ、Ｆc及び定常領域

配列番号 319 軽鎖定常	
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 320 IgG1 定常	10
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 321 IgG1 定常	20
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 322 IgG1 定常	30
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 323 Fc1(L235E)	40
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	

【０６２８】

【表 6 0 - 2】

配列番号 324 Fe2(L235E)	
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 325 Fe3(L235E)	10
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 326 Fe4(L234A、L235A)	20
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 327 Fe5(L234A、L235A)	30
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 328 Fe6(L234A、L235A)	40
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	

【 0 6 2 9】

【表 6 0 - 3】

配列番号 329 Fe7(L234A、L235A、G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 330 Fe8(L234A、L235A、G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	10
配列番号 331 Fe9(L234A、L235A、G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	20
配列番号 332 Fe10(L234A、L235A、P329G) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	30
配列番号 333 Fe11(L234A、L235A、P329G) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40

【 0 6 3 0 】

【表 6 0 - 4】

配列番号 334 Fe12(L234A、L235A、P329G)	
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSR RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 335 Fe13(L234F、L235E、P331S)	10
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 336 Fe14(L234F、L235E、P331S)	20
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 337 Fe15(L234F、L235E、P331S)	30
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 338 Fe16(L234A、L235E、G237A)	40
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	

【0 6 3 1】

【表 6 0 - 5】

配列番号 339 Fe17(L234A、L235E、G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
配列番号 340 Fe18(L234A、L235E、G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	10
配列番号 341 Fe19(L234A、L235E、G237A、P331S) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	20
配列番号 342 Fe20(L234A、L235E、G237A、P331S) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	30
配列番号 343 Fe21(L234A、L235E、G237A、P331S) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	40

【 0 6 3 2 】

【表 6 0 - 6】

配列番号 344 Fc22(L234A、L235A、P329A)	
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 345 Fc23(L234A、L235A、P329A)	10
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 346 Fc24(L234A、L235A、P329A)	20
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 347 Fc25(D265A)	30
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 348 Fc26(D265A)	40
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	

【 0 6 3 3 】

【表 6 0 - 7】

配列番号 349 Fe27(D265A)	
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 350 Fe28(N297G)	10
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 351 Fe29(N297G)	20
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 352 Fe30(N297G)	30
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 353 Fe31(D265A、N297A)	40
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	

【 0 6 3 4】

【表 6 0 - 8】

配列番号 354 Fe32(D265A、N297A)	
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 355 Fe33(D265A、N297A)	10
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 356 Fe34(D265A、N297G)	20
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 357 Fe35(D265A、N297G)	30
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 358 Fe36(D265A、N297G)	40
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	

【 0 6 3 5】

【表 6 0 - 9】

配列番号 359 Fe37(L235A、G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
配列番号 360 Fe38(L235A、G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGA SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	10
配列番号 361 Fe39(L235A、G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	20
配列番号 362 Fe40(IgG4) ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	30
配列番号 363(P329A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40

【0 6 3 6】

【表 6 0 - 1 0】

配列番号 364(L234E、L235F、P331S) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEEFGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	10
配列番号 365(S228P) ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	20
配列番号 366(S228P、L235E) ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	30
配列番号 367(S228P、F234A、L235A) ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	40

【 0 6 3 7】

【表 6 0 - 1 1】

配列番号 368(L234A、L235A) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPQGQLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	10
配列番号 369(L235E) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPQGQLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELEGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	20
配列番号 370(L234A、L235A、G237A) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPQGQLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	30
配列番号 371(L234A、L235E、G237A) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPQGQLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40

【 0 6 3 8 】

【表 6 0 - 1 2】

配列番号 372(L234A、L235A、P329A) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPQGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	10
配列番号 373(L234A、L235A、P329G) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPQGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	20
配列番号 374(P329A) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPQGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	30
配列番号 375(L234E、L235F、P331S) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPQGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEEFGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40

【 0 6 3 9】

【表 6 0 - 1 3】

配列番号 376(D265A、N297G)	10
配列番号 377(N297G)	20
配列番号 378(S228P)	30
配列番号 379(S228P、L235E)	40

【 0 6 4 0】

10

20

30

40

50

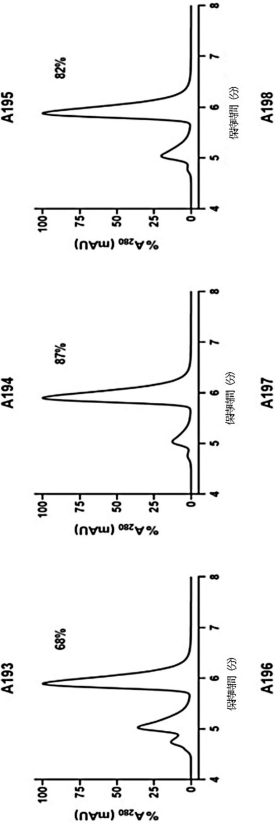
【表 6 0 - 1 4】

配列番号 380(S228P、F234A、L235A)	10
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHVVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEAAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK	
配列番号 381	
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASGIPDRFS GSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 382(TL1A 三量体にのみ結合する対照抗体の軽鎖)	20
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPAR FSGSGTDFLTITISLEPEDFAVYYCQQRSNWPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 383(TL1A 三量体にのみ結合する対照抗体の重鎖)	30
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGN THYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVYYCARENYYGSGAYRGGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCAPEAAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	

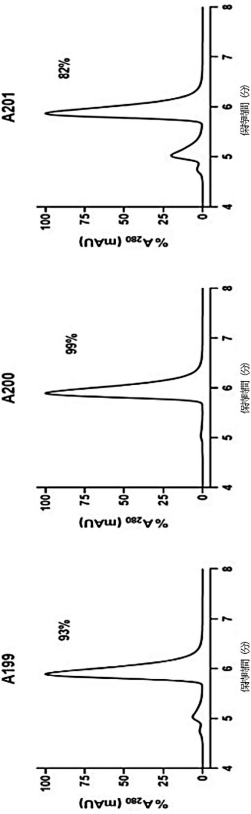
【0 6 4 1】

本出願の出願時に本出願人に既知の様々な実施形態に関する上述の記載は、例示及び説明を目的として提示され、及び意図される。本明細書は、網羅的であることは意図されず、同様に開示されるその形態に限定されることも意図されない。多くの修正及び変更が、上記の教示に照らして可能である。記載される実施形態は、主旨及び実際の出願内容を説明するため、及び当業者が、予期される特定の用途に対して適合されるように、任意選択的に様々な改変を加えて様々な実施形態を利用することができるように供される。したがって、本開示は、開示される特定の実施形態に限定されないことが意図される。

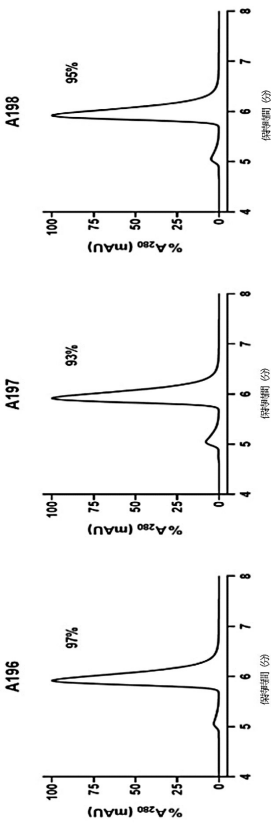
【図面】
【図 1 A】



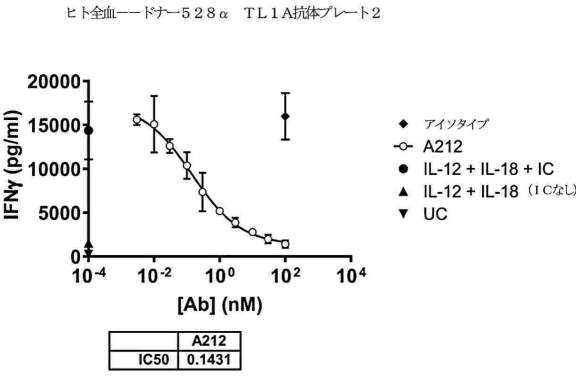
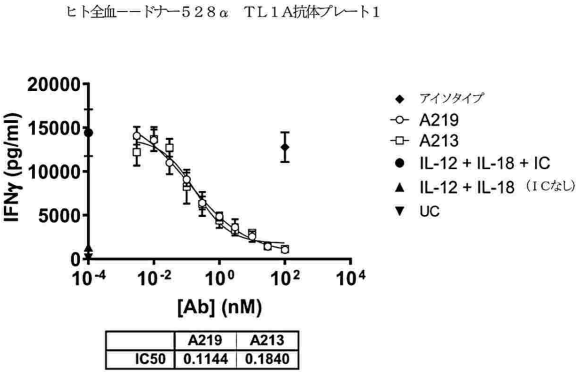
【図 1 C】



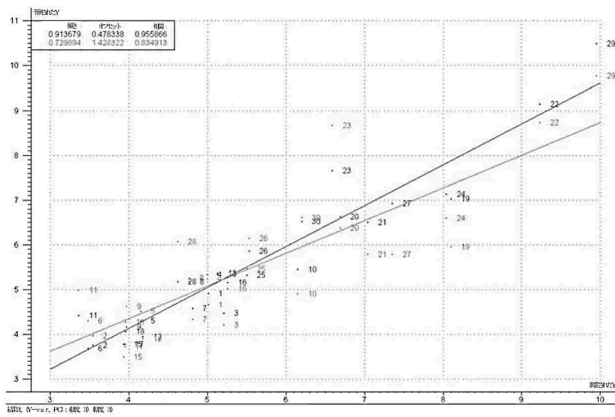
【図 1 B】



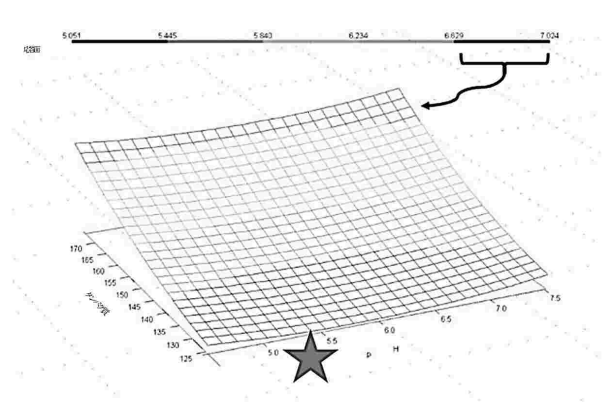
【図 2】



【図 3 A】

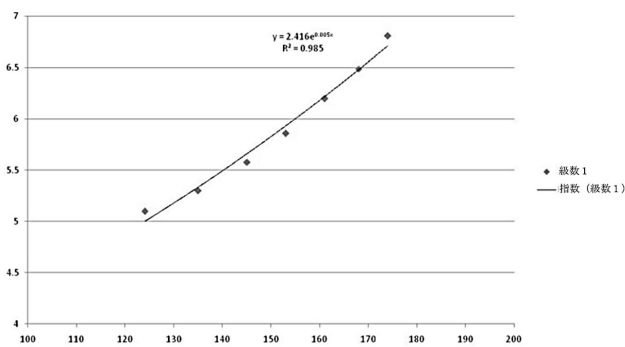


【図 3 B】

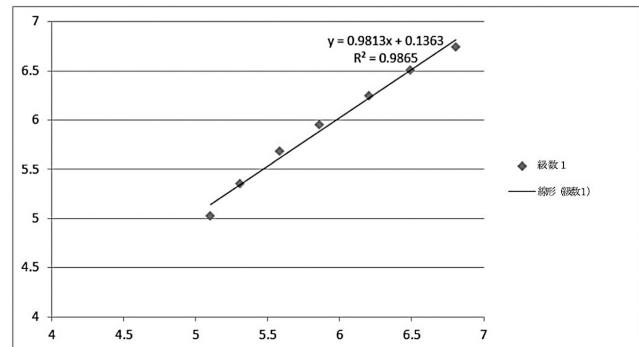


10

【図 3 C】



【図 3 D】



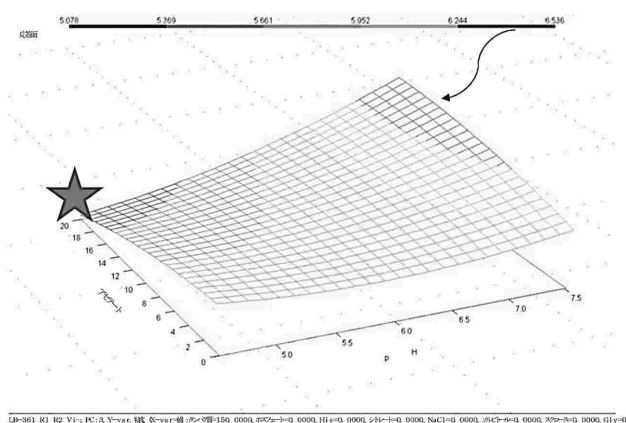
20

30

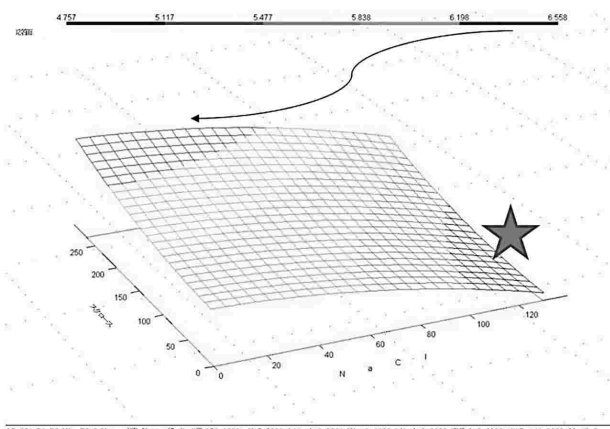
40

50

【図 3 E】

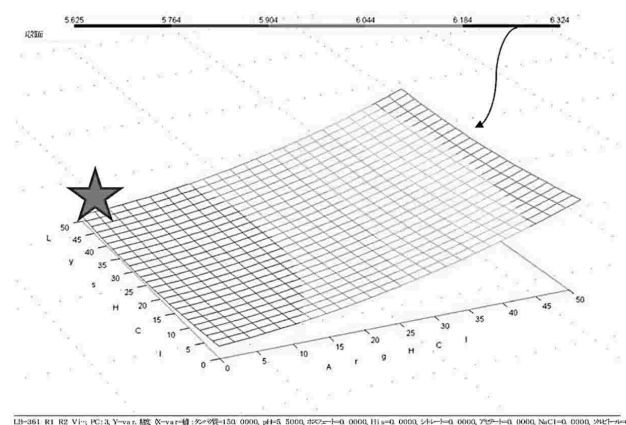


【図 3 F】

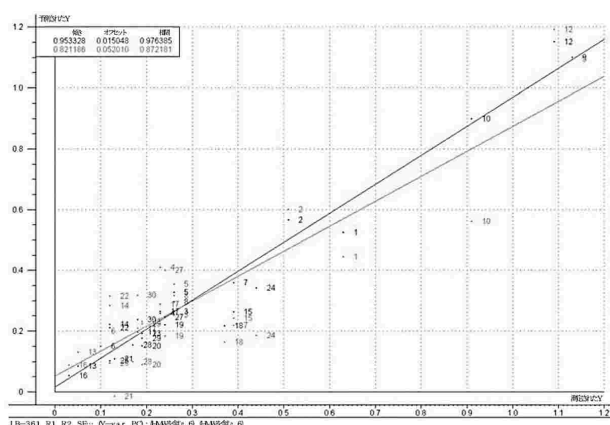


10

【図 3 G】



【図 4 A】



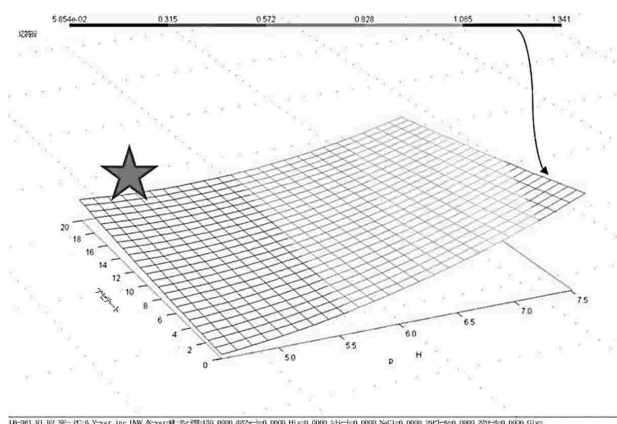
20

30

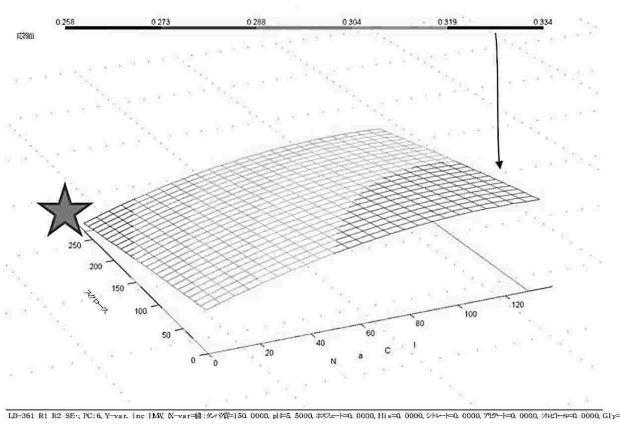
40

50

【図 4 B】



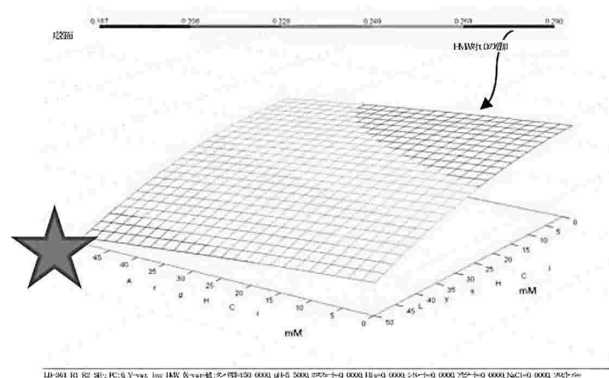
【図 4 C】



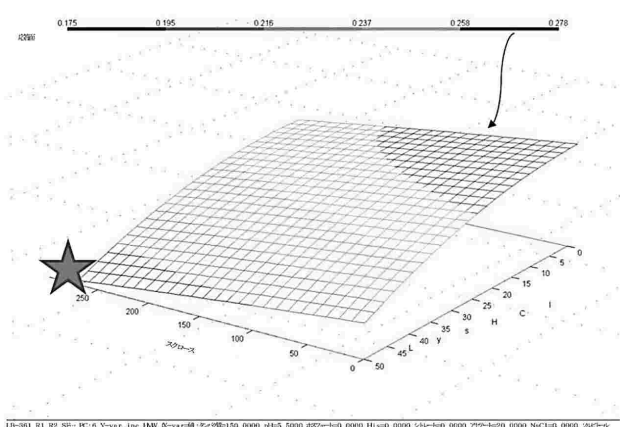
10

【図 4 D】

凝集に対するArgHCl/LysHCl (pH5. 5、150mg/mlのPRA023)の影響



【図 4 E】



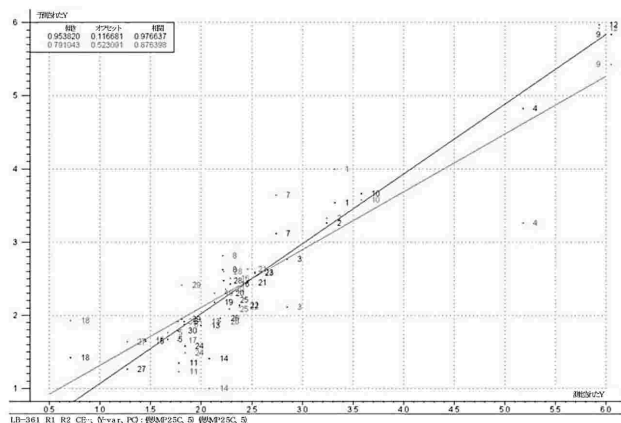
20

30

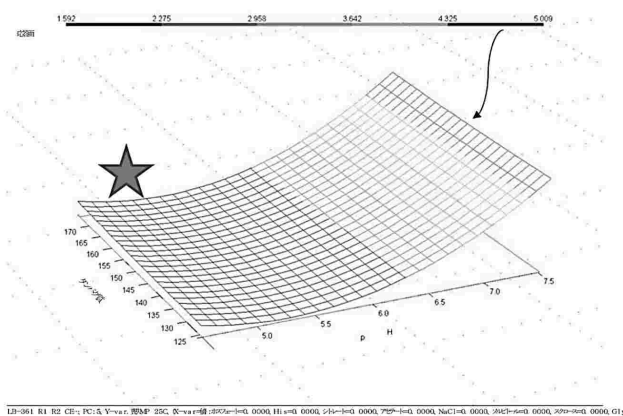
40

50

【図 5 A】

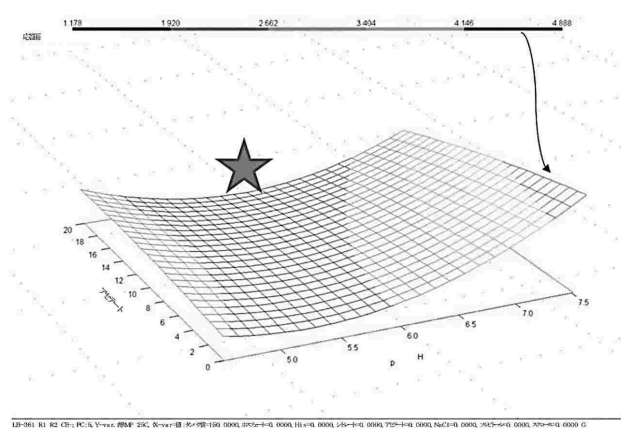


【図 5 B】

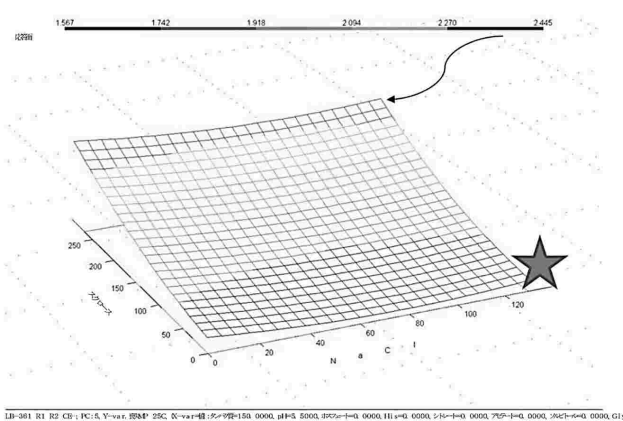


10

【図 5 C】



【図 5 D】



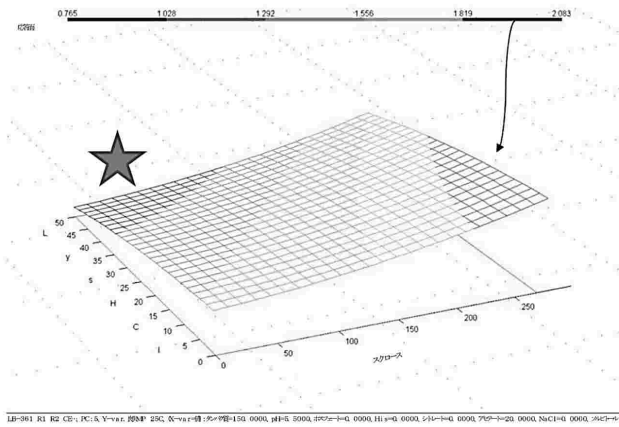
20

30

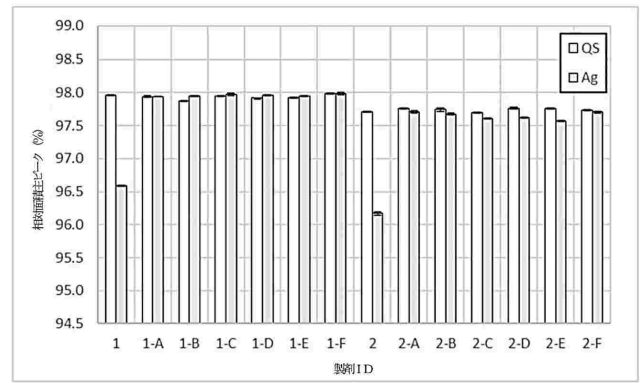
40

50

【図 5 E】

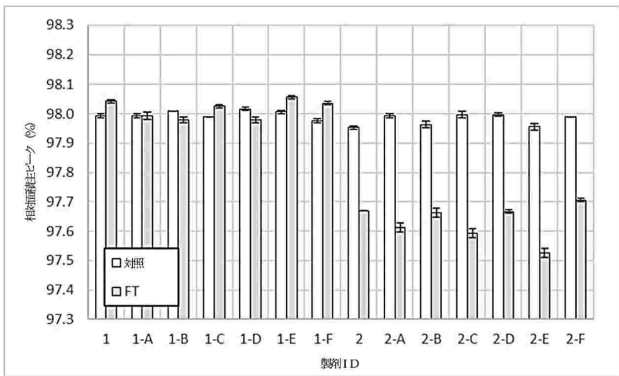


【図 6 A】

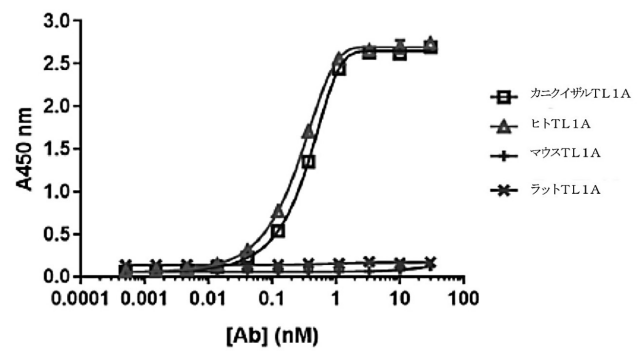


10

【図 6 B】



【図 7 A】



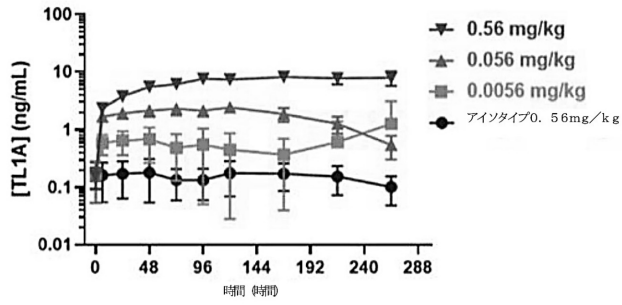
20

30

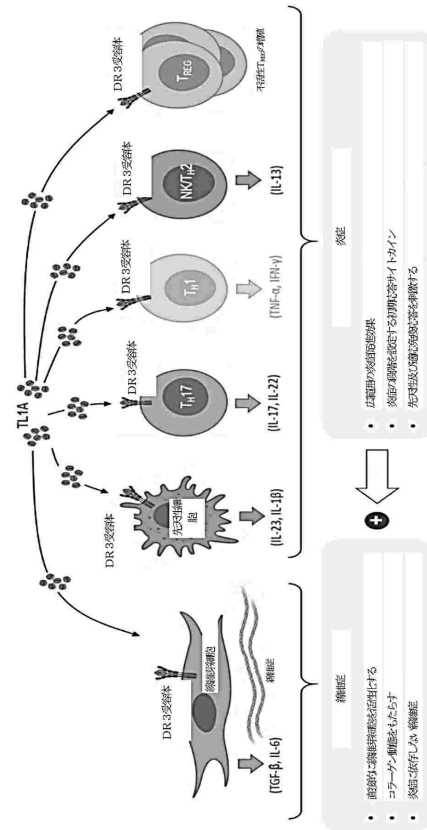
40

50

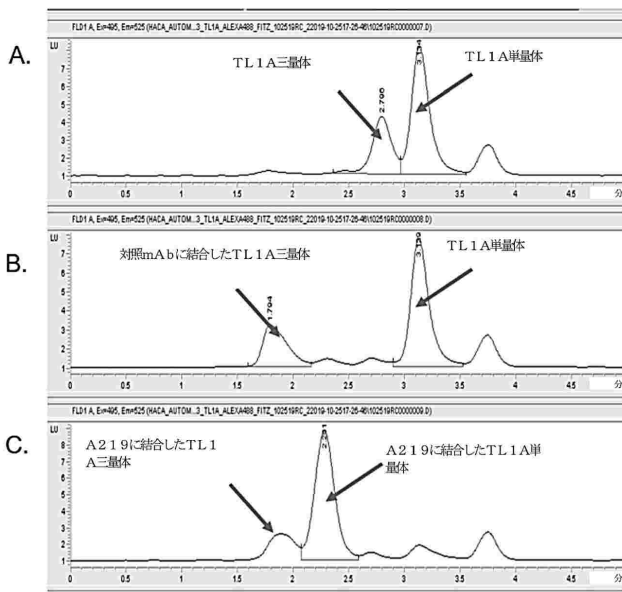
【図 7 B】



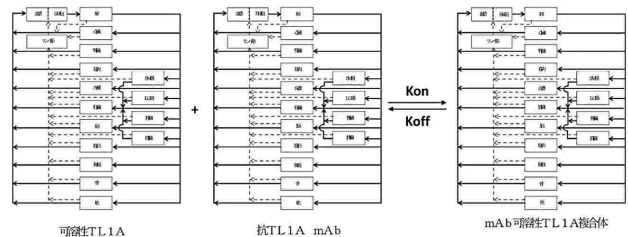
【図 8】



【図 9】



【図 10 A】



10

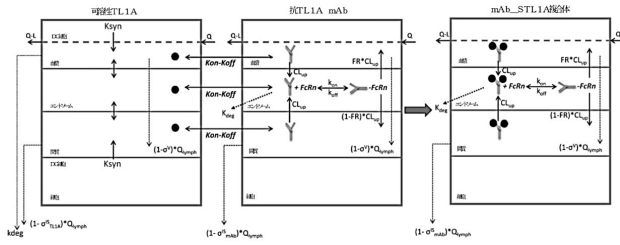
20

30

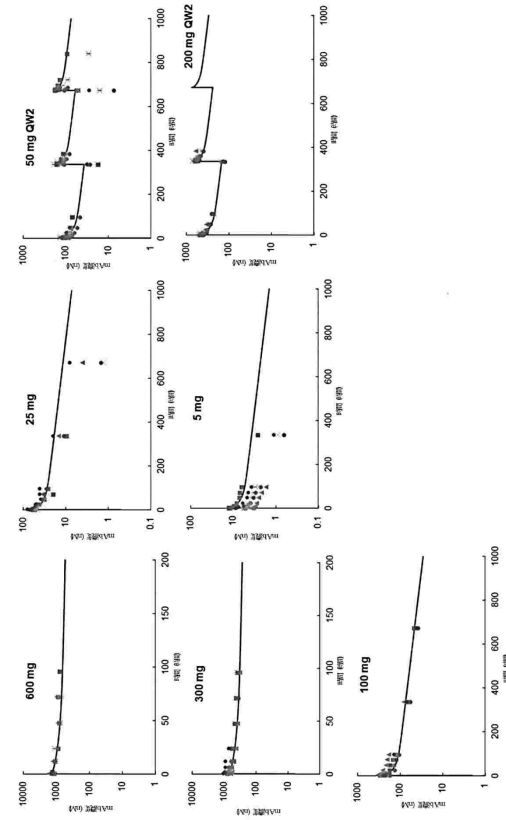
40

50

【図 10 B】



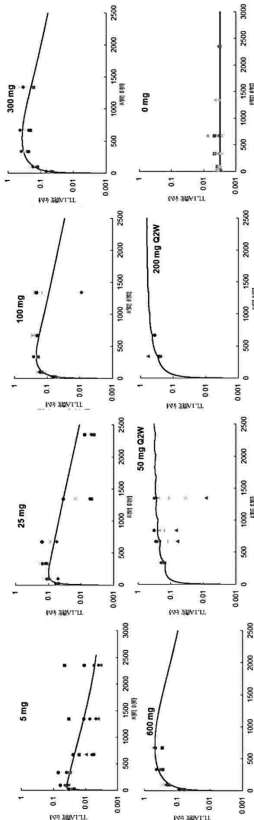
【図 11 A】



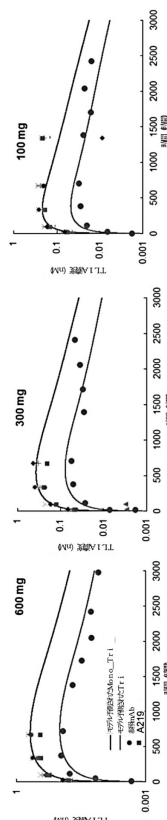
10

20

【図 11 B】



【図 12 A】

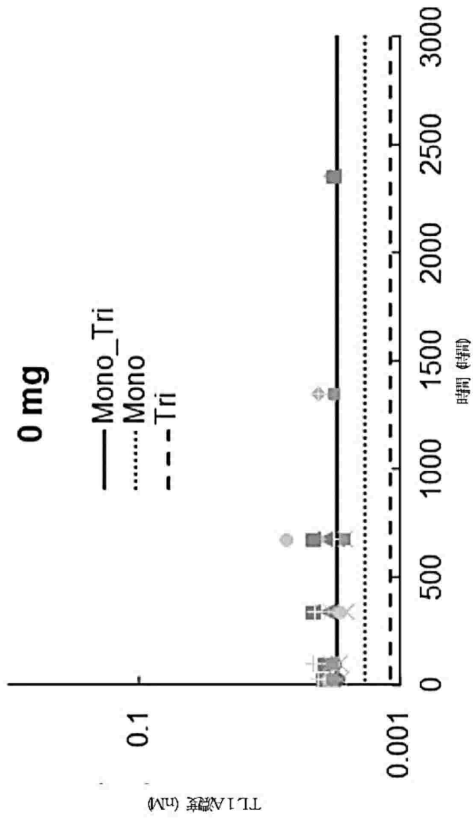


30

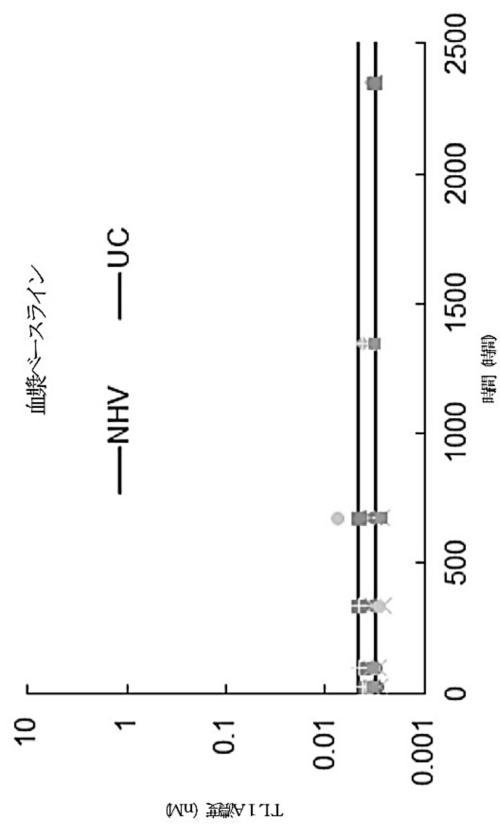
40

50

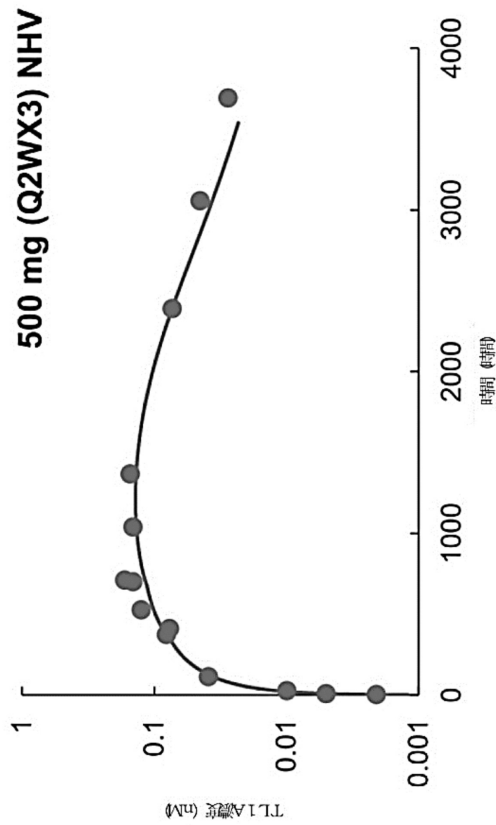
【図 1 2 B】



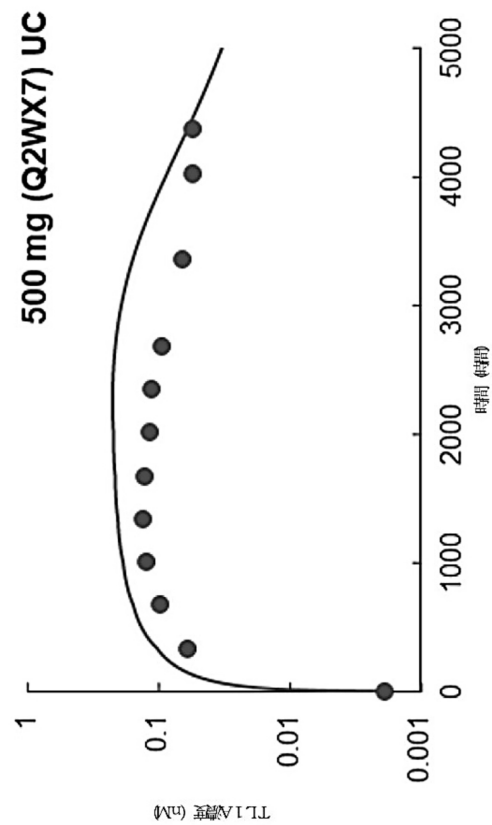
【図 1 2 C】



【図 1 3 A】



【図 1 3 B】



10

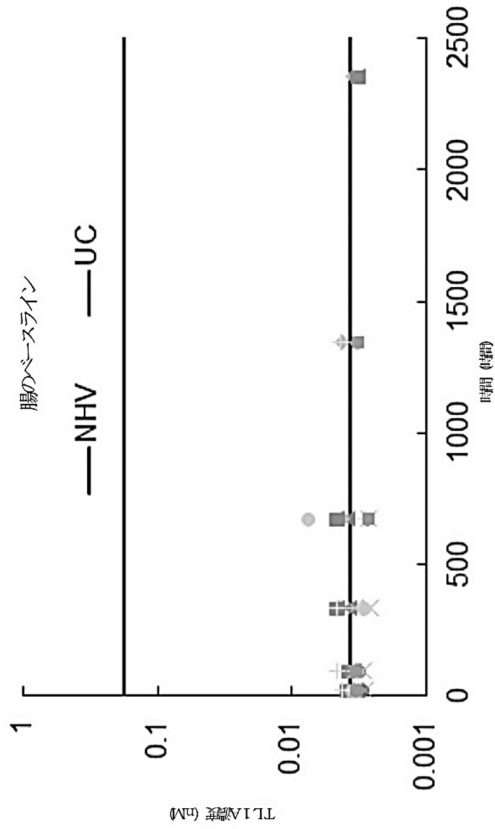
20

30

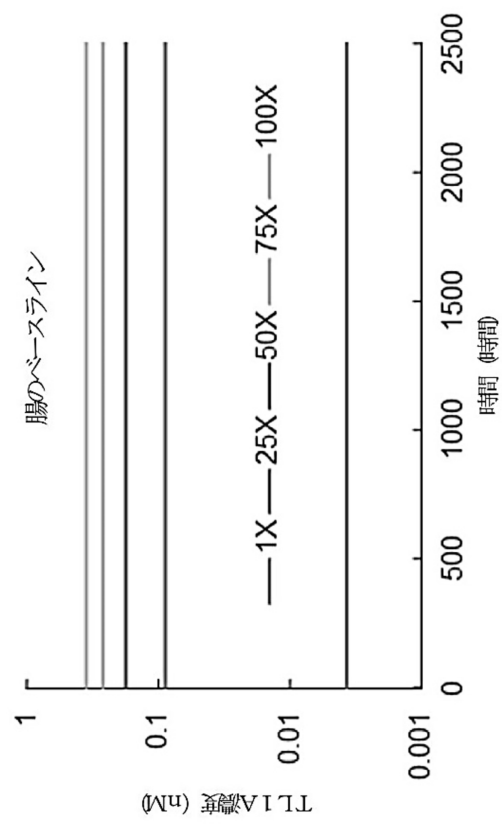
40

50

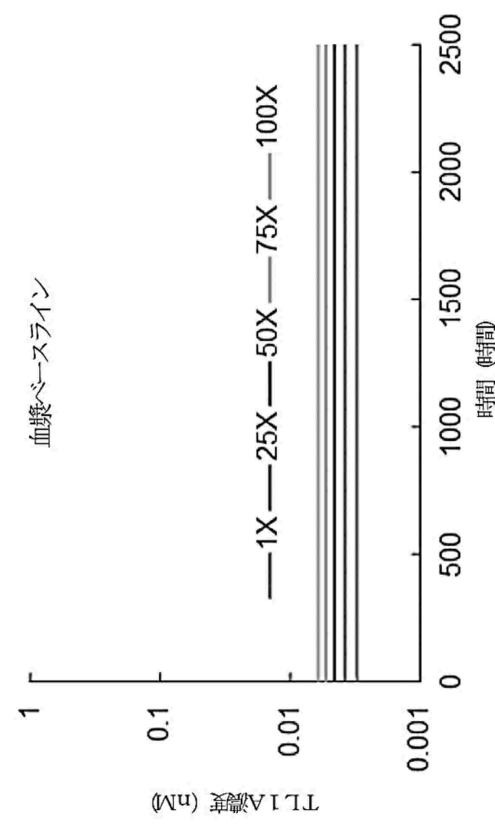
【図 1 3 C】



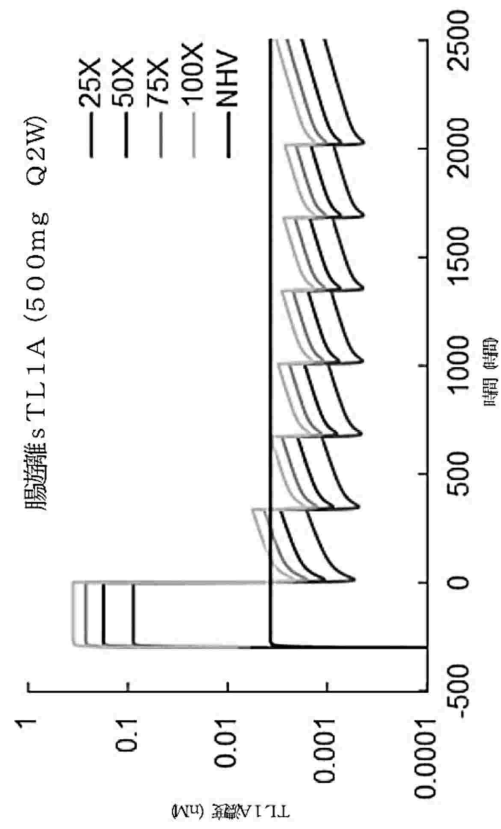
【図 1 4 A】



【図 1 4 B】



【図 1 5 A】



10

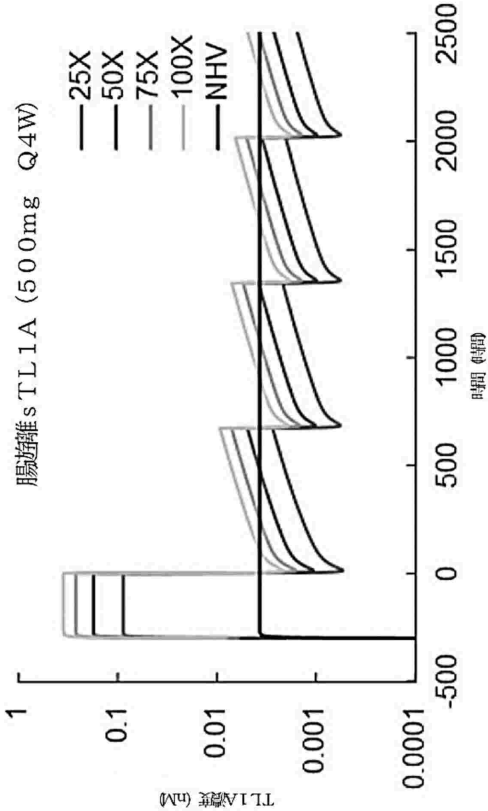
20

30

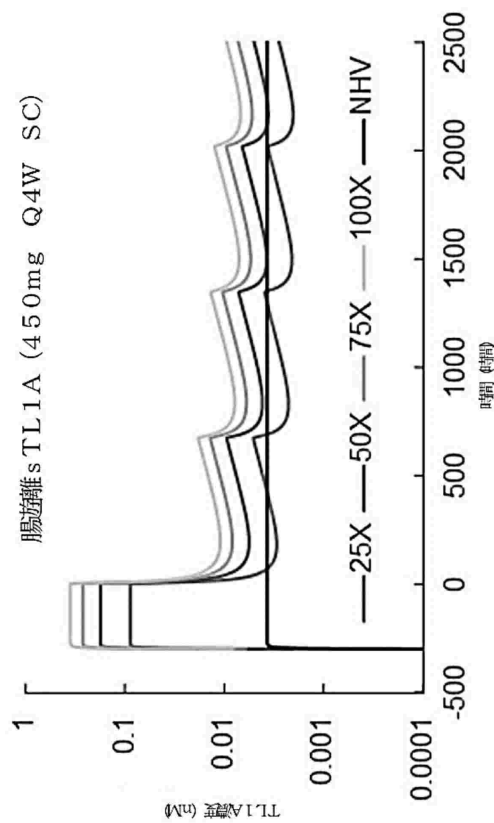
40

50

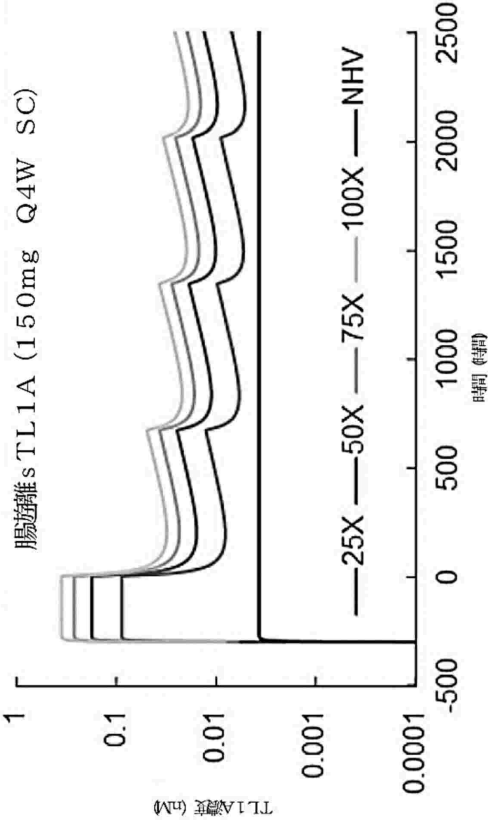
【図 1 5 B】



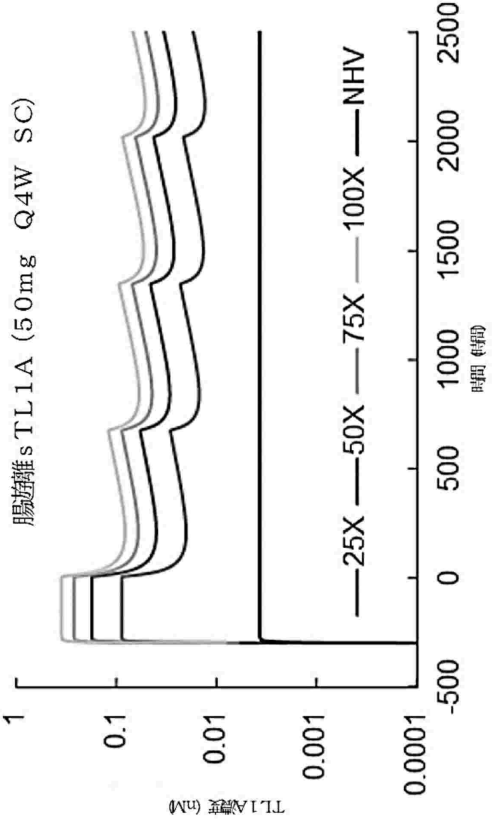
【図 1 5 C】



【図 1 5 D】



【図 1 5 E】



10

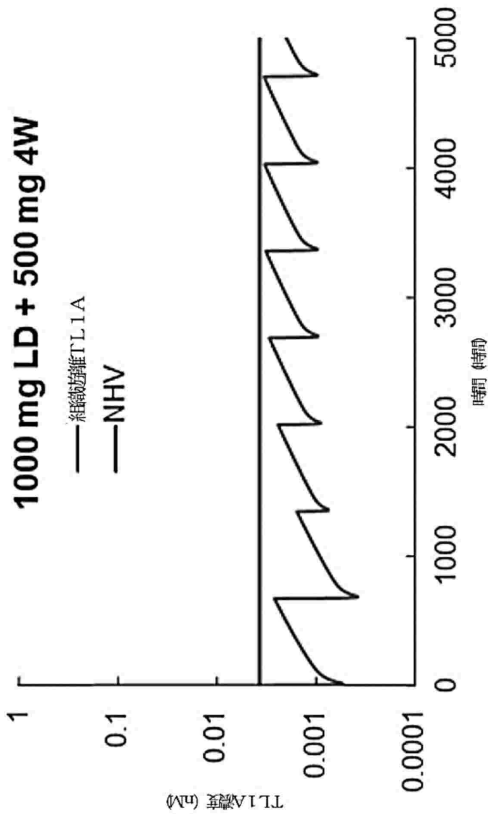
20

30

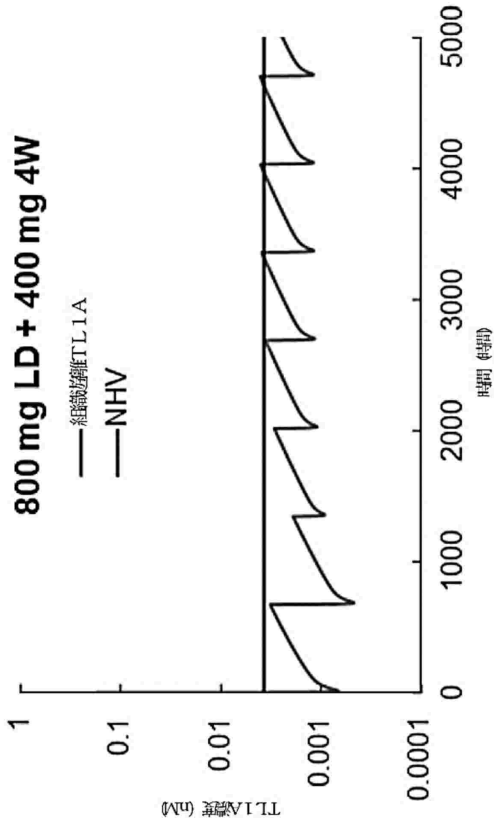
40

50

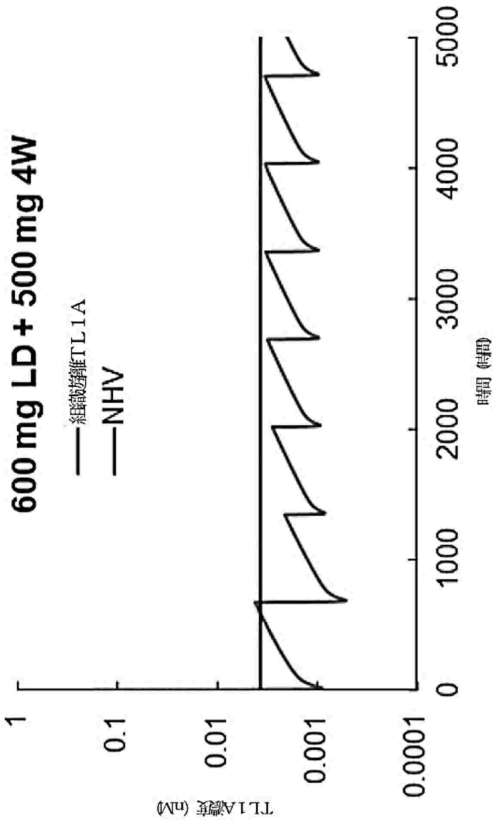
【図 1 5 F】



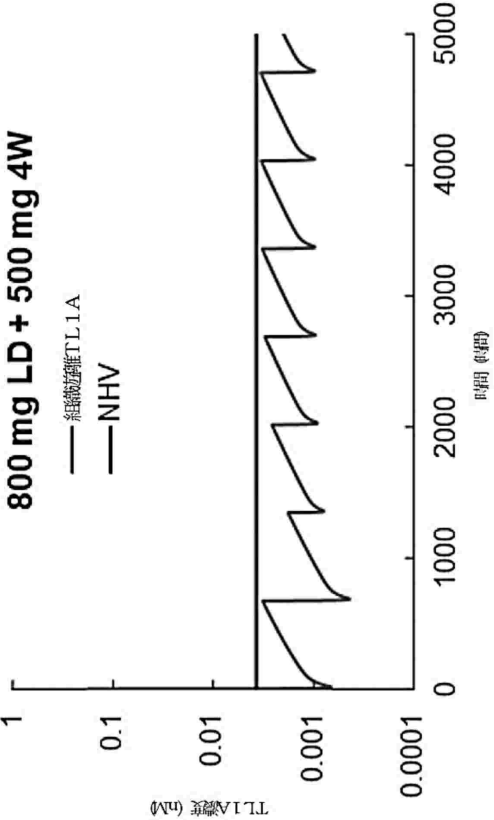
【図 1 5 G】



【図 1 5 H】



【図 1 5 I】



10

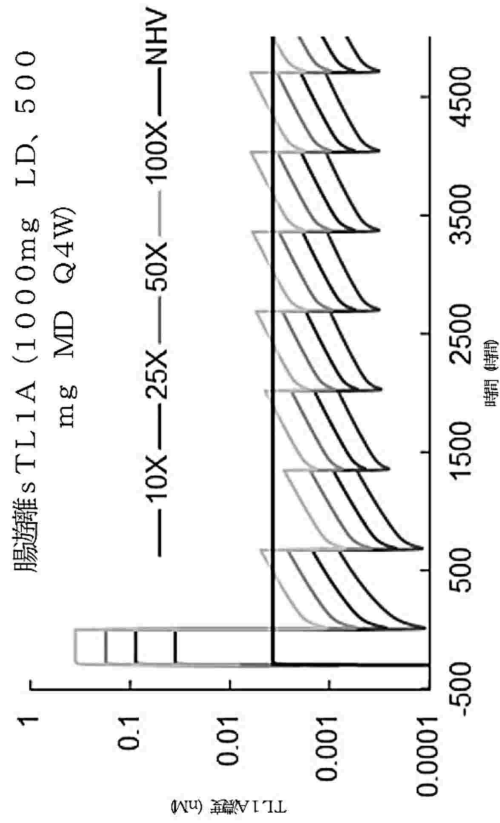
20

30

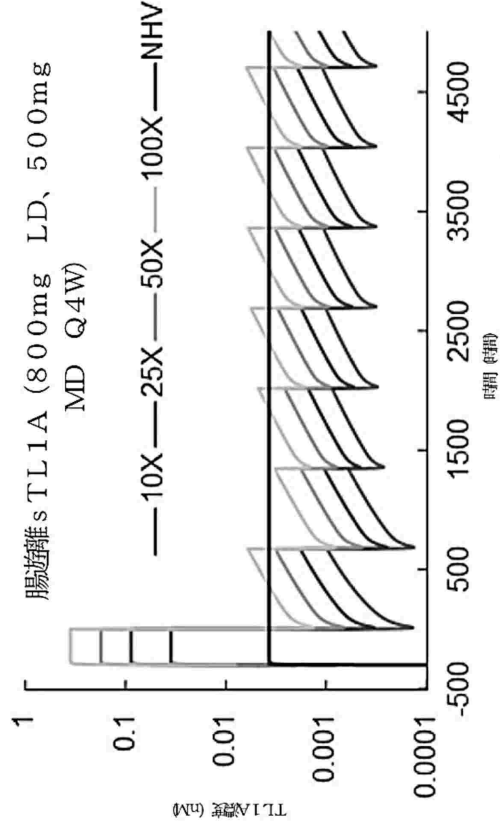
40

50

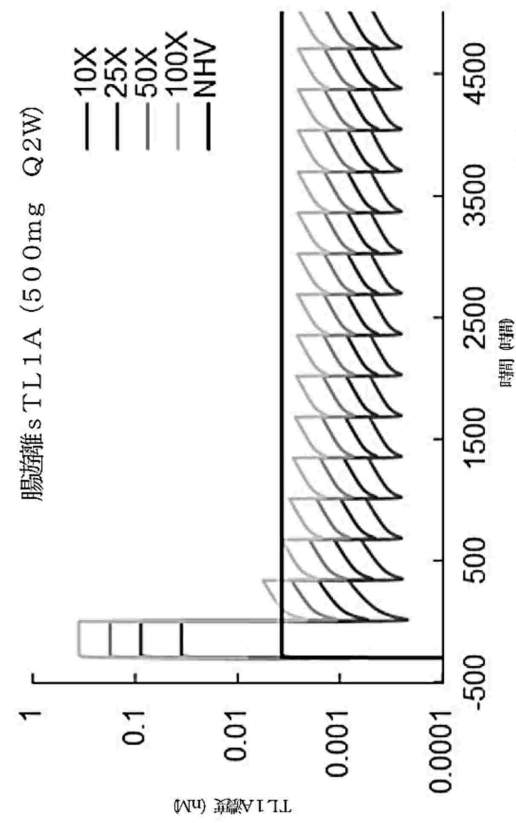
【図 1 5 J】



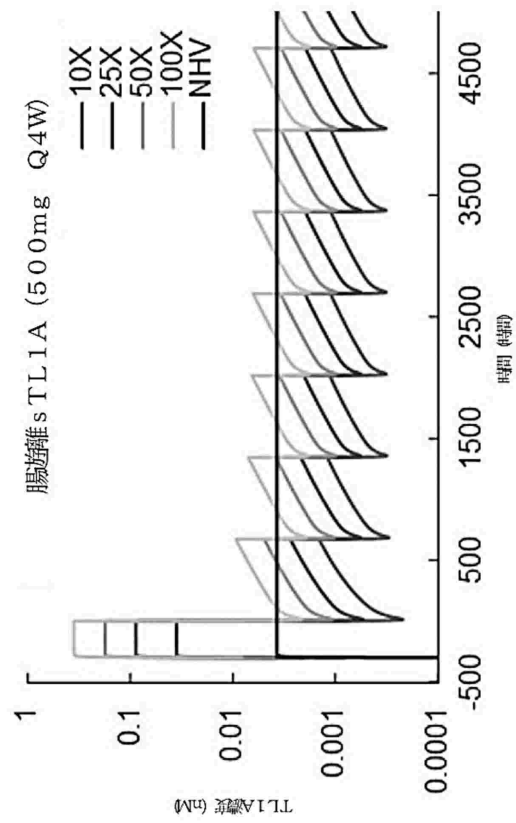
【図 1 5 K】



【図 1 5 L】



【図 1 5 M】



10

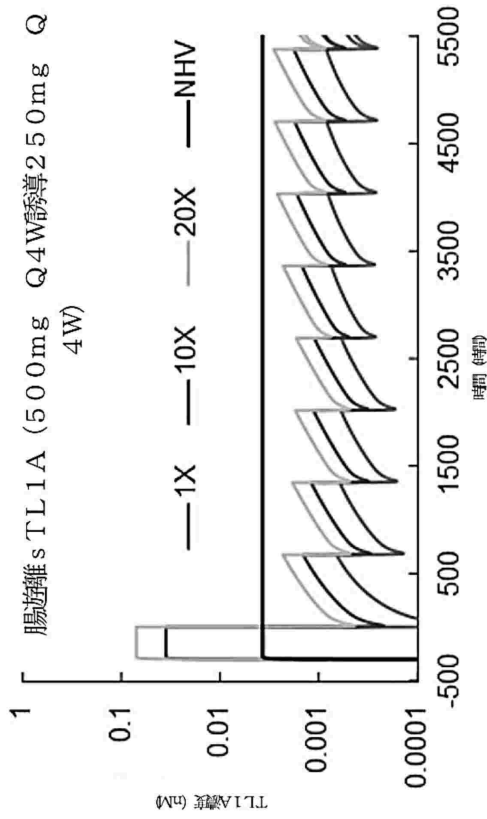
20

30

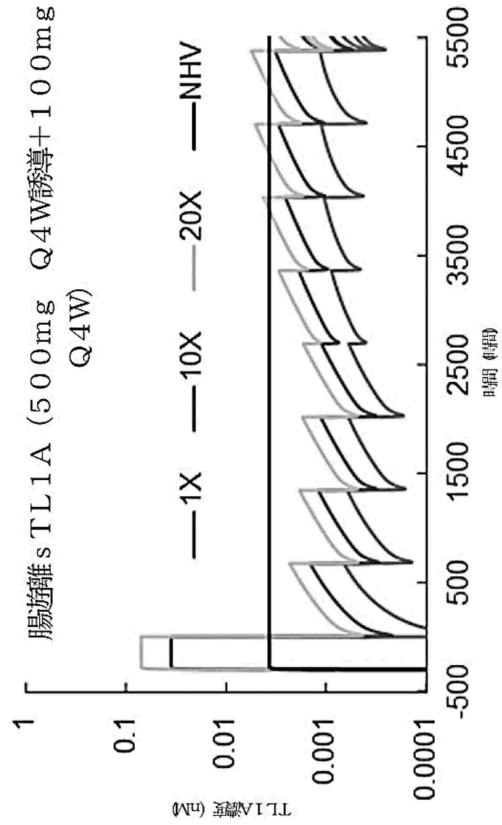
40

50

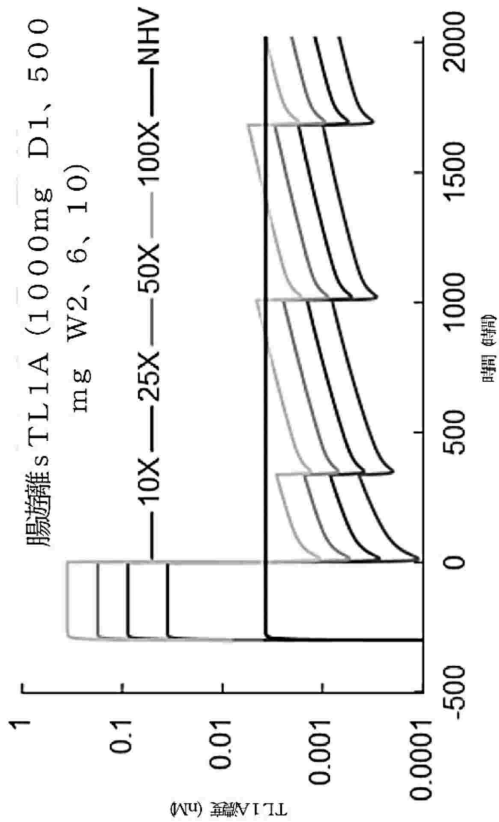
【図 1 5 N】



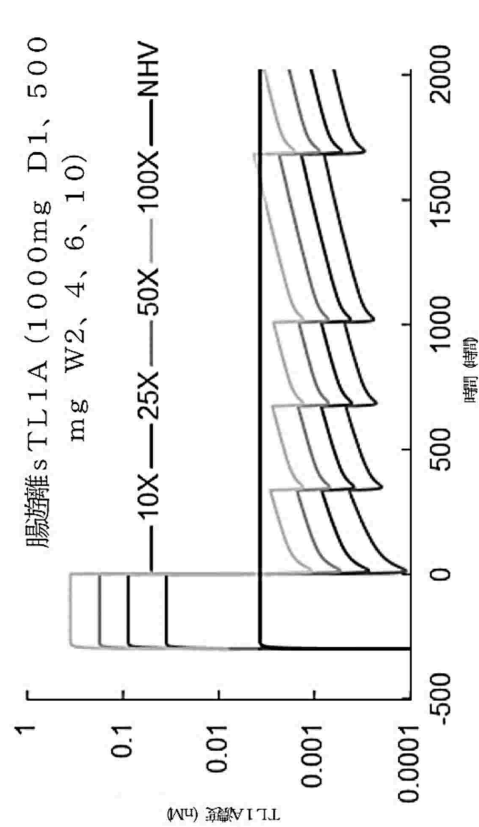
【図 1 5 O】



【図 1 5 P】



【図 1 5 Q】



10

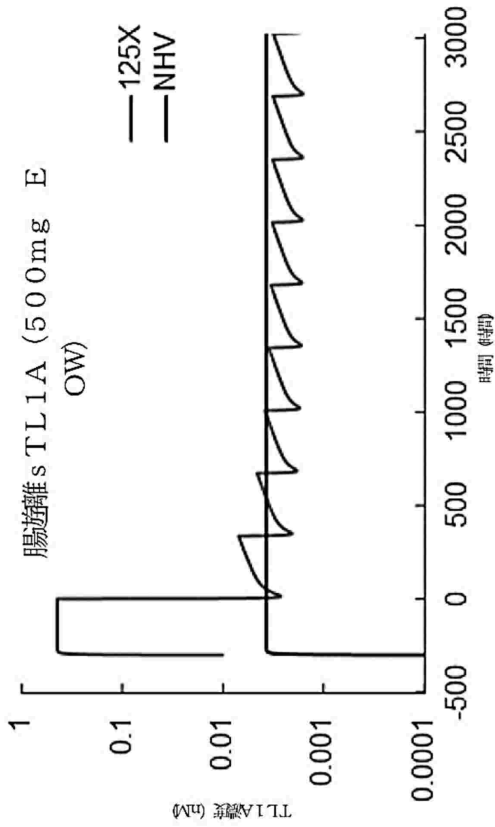
20

30

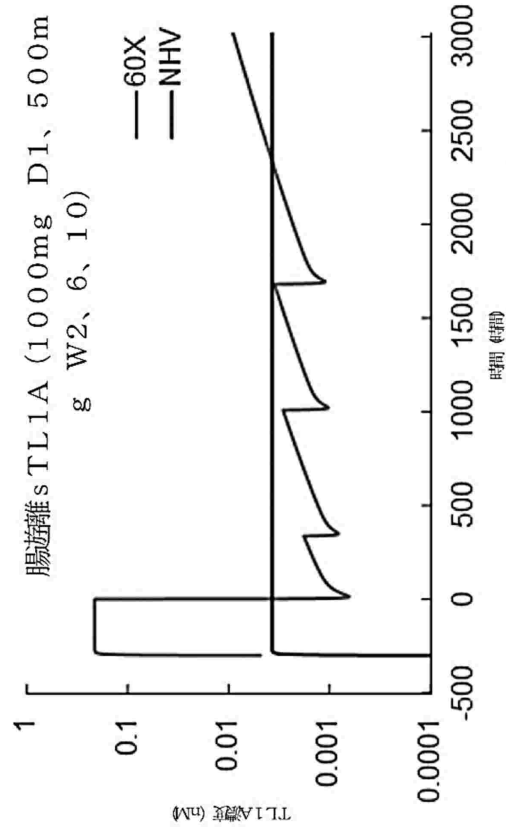
40

50

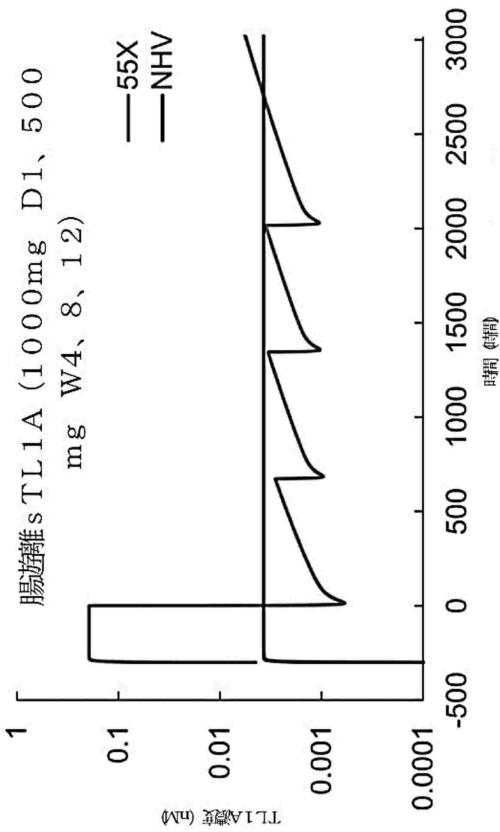
【図 1 5 R】



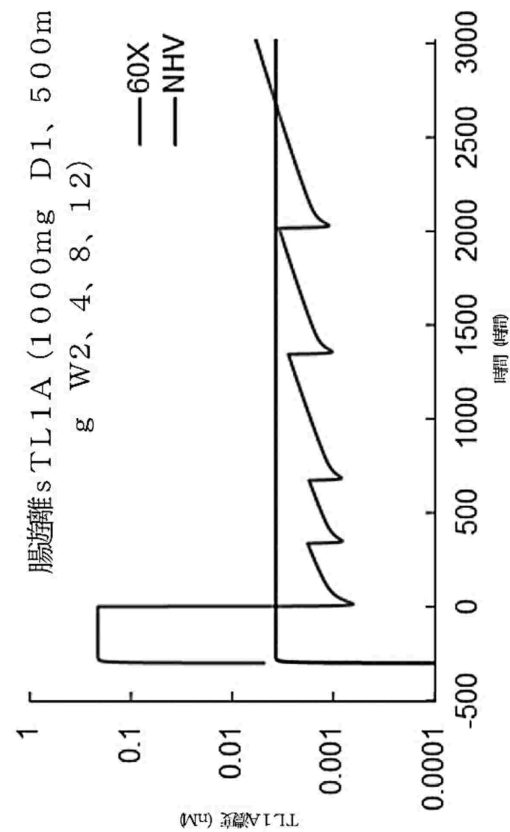
【図 1 5 S】



【図 1 5 T】



【図 1 5 U】



10

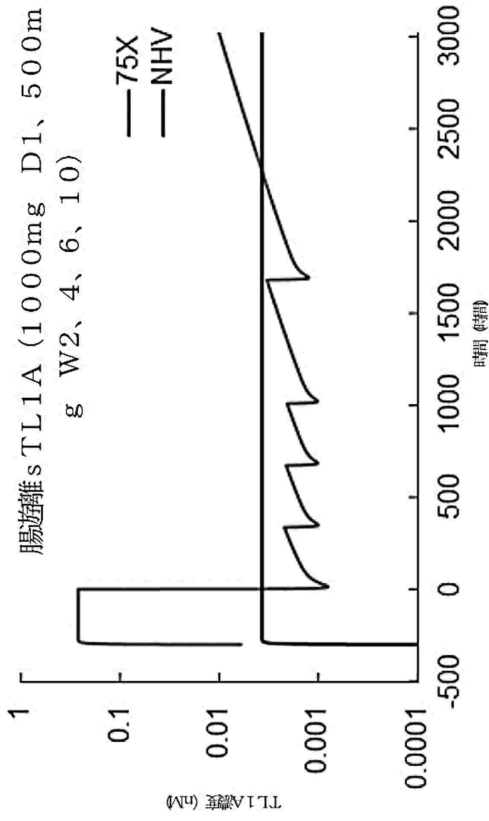
20

30

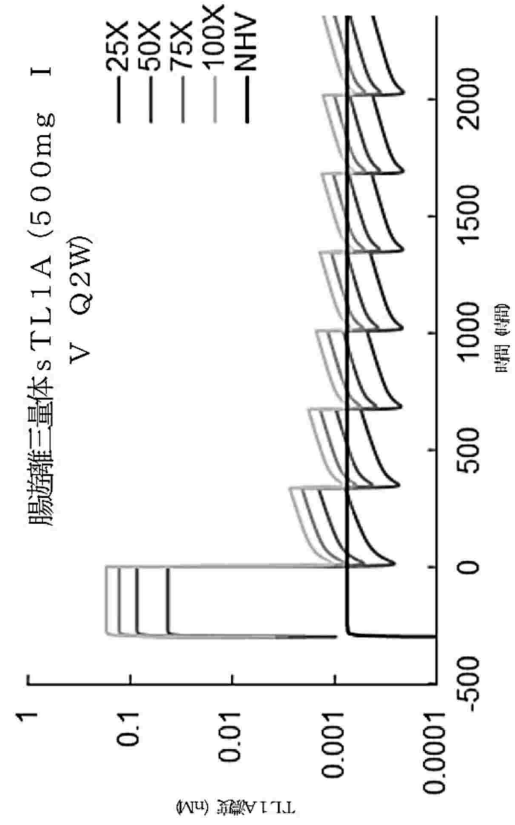
40

50

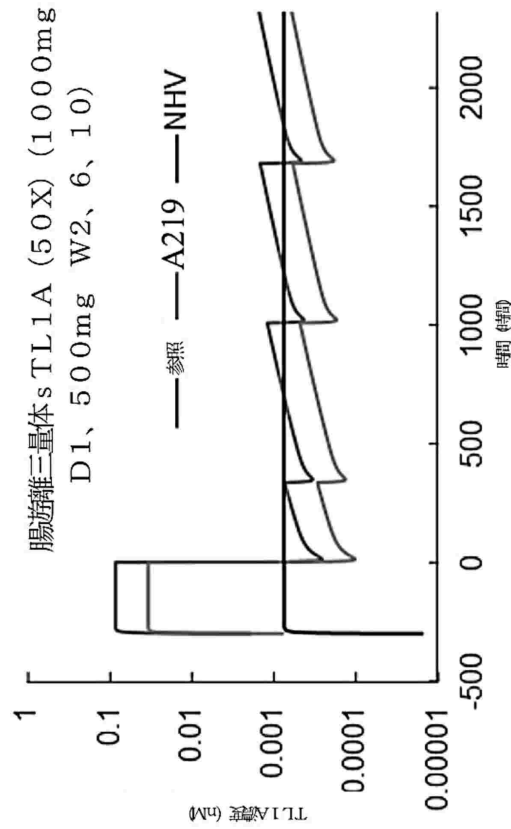
【図 1 5 V】



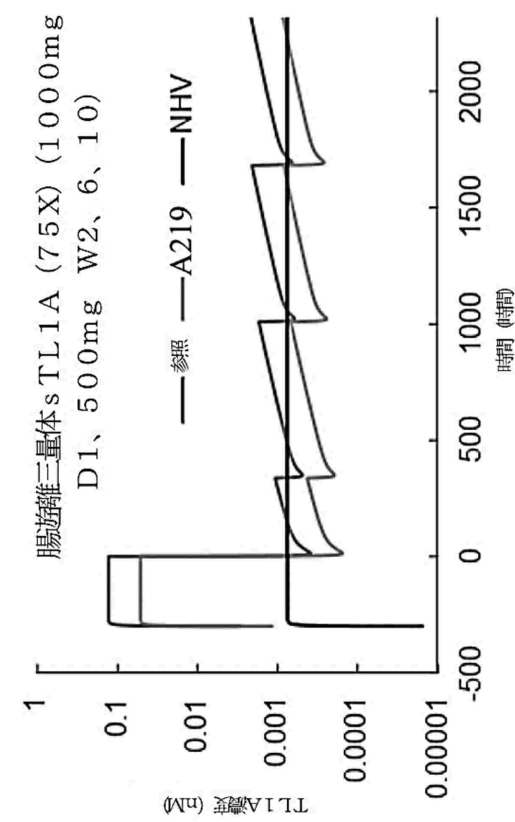
【図 1 5 W】



【図 1 5 X】



【図 1 5 Y】



10

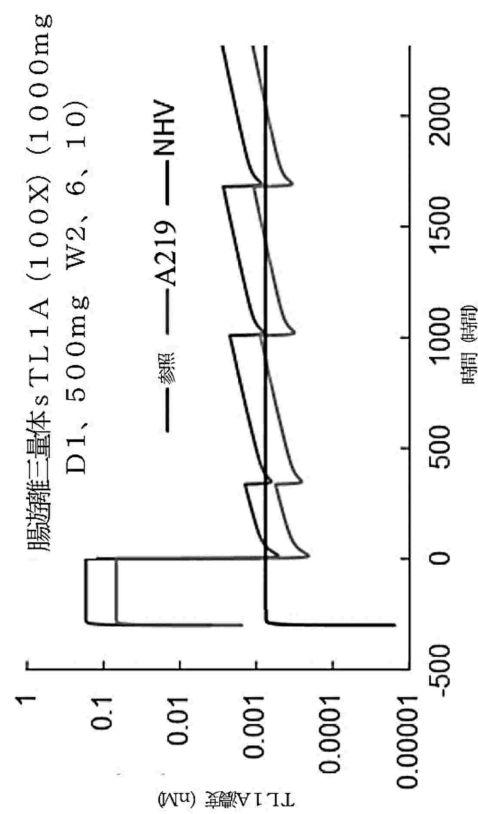
20

30

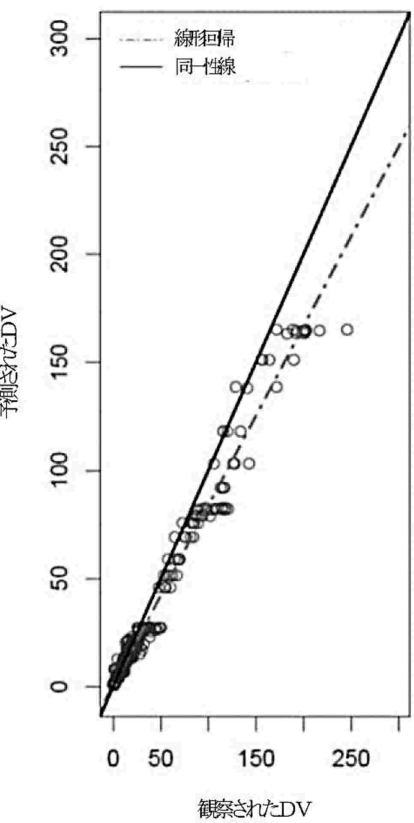
40

50

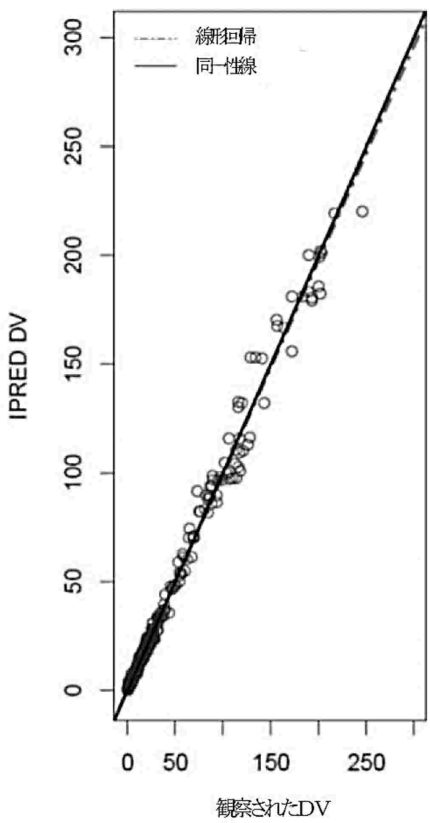
【図 1 5 Z】



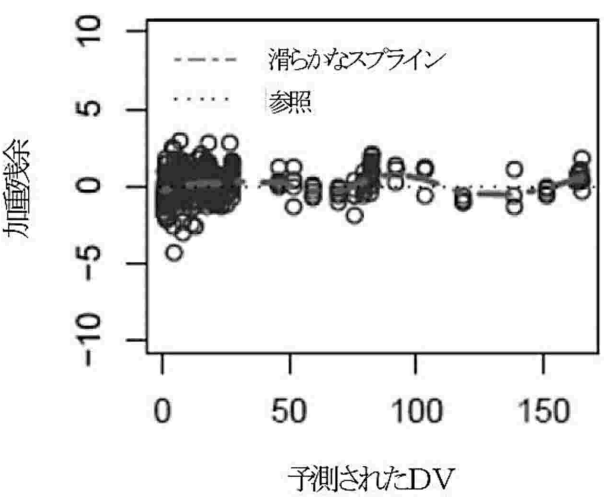
【図 1 6 A】



【図 1 6 B】



【図 1 6 C】



10

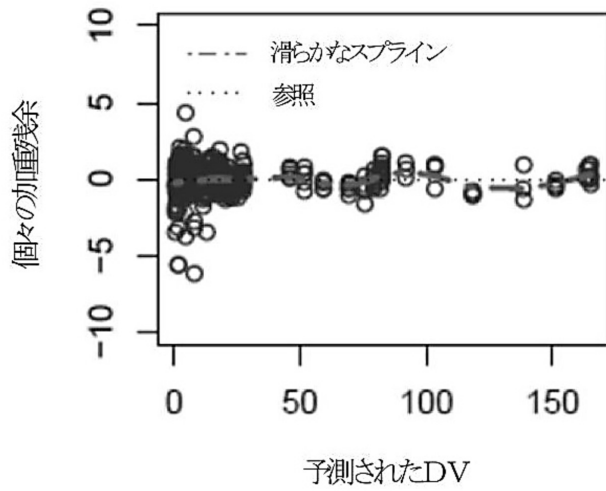
20

30

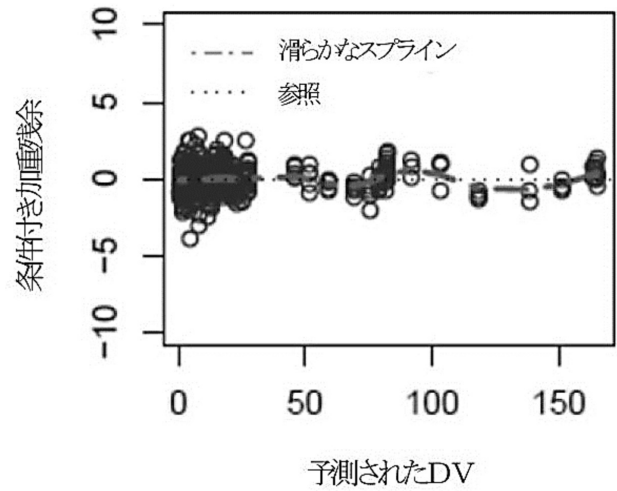
40

50

【図 16 D】

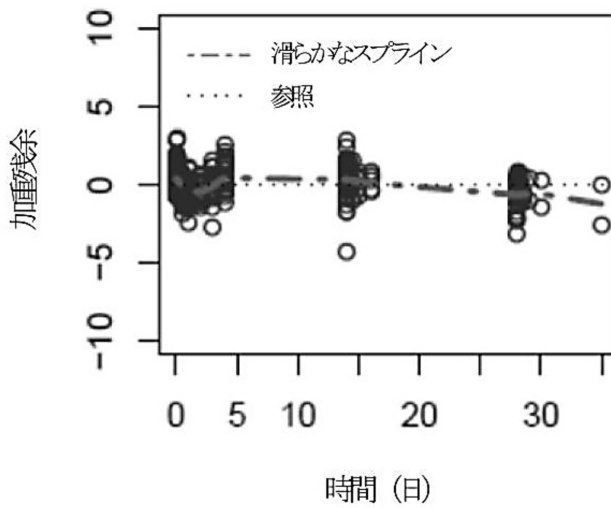


【図 16 E】

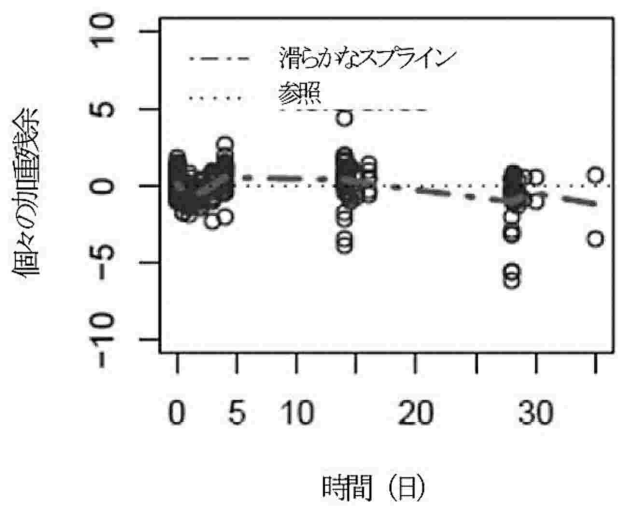


10

【図 16 F】



【図 16 G】



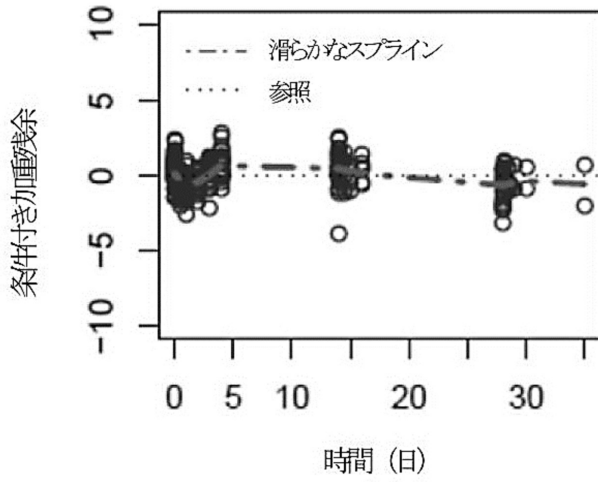
20

30

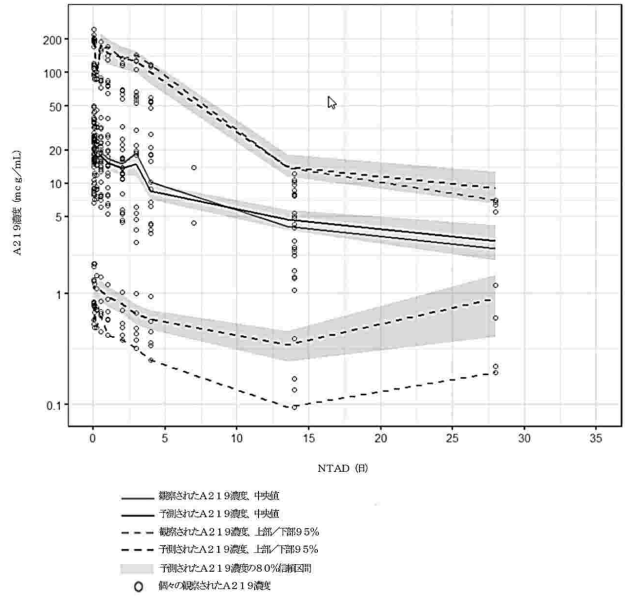
40

50

【図 16 H】

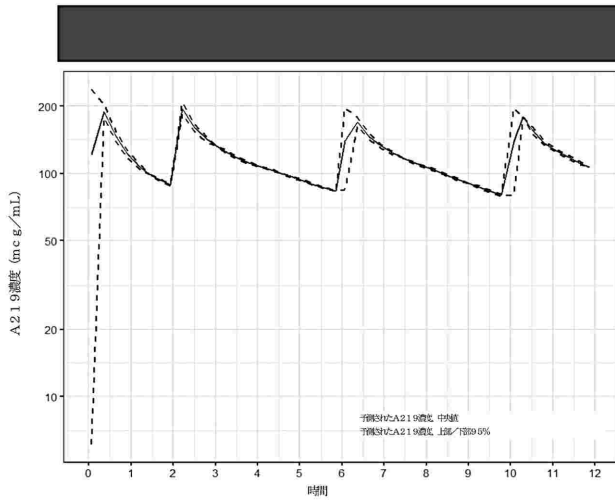


【図 17 A】

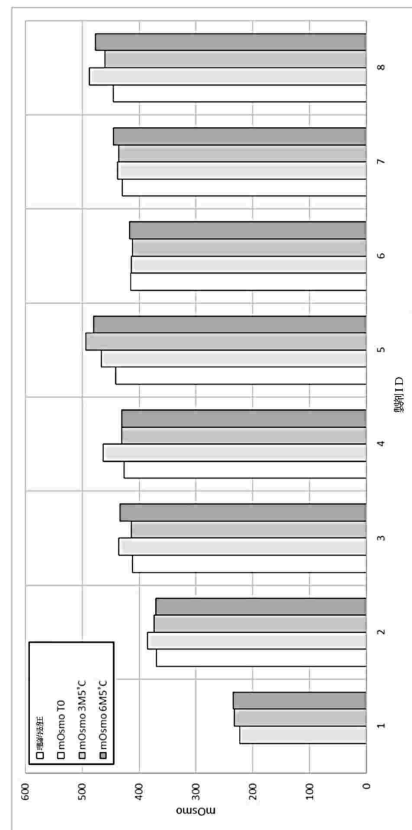


10

【図 17 B】



【図 18】



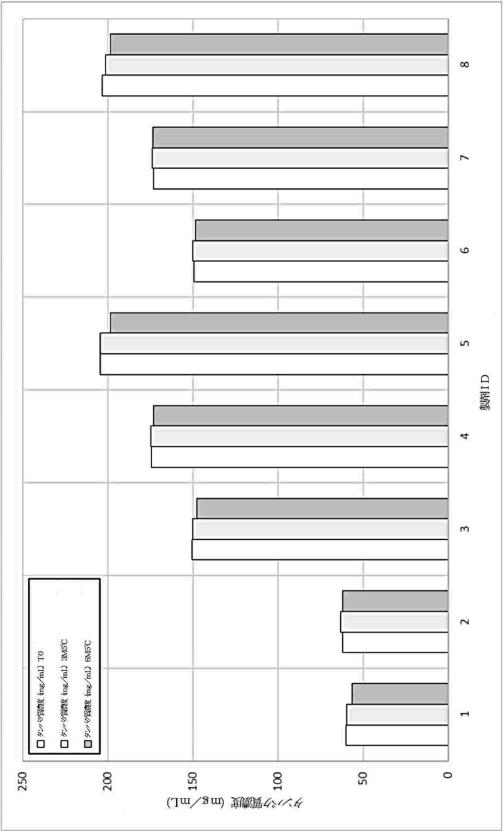
20

30

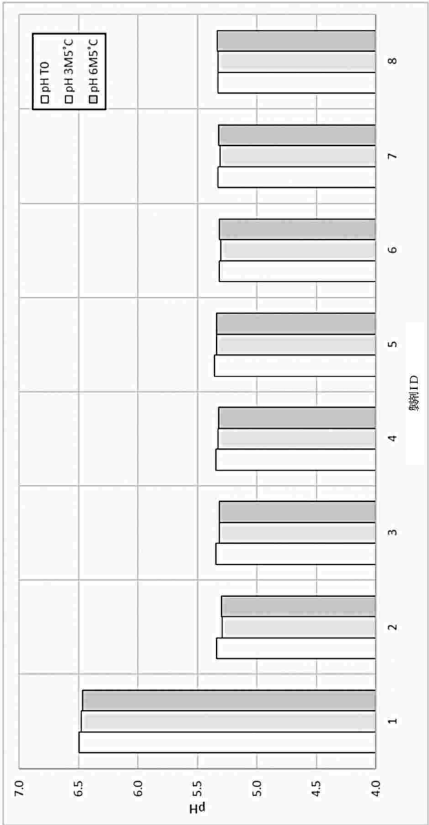
40

50

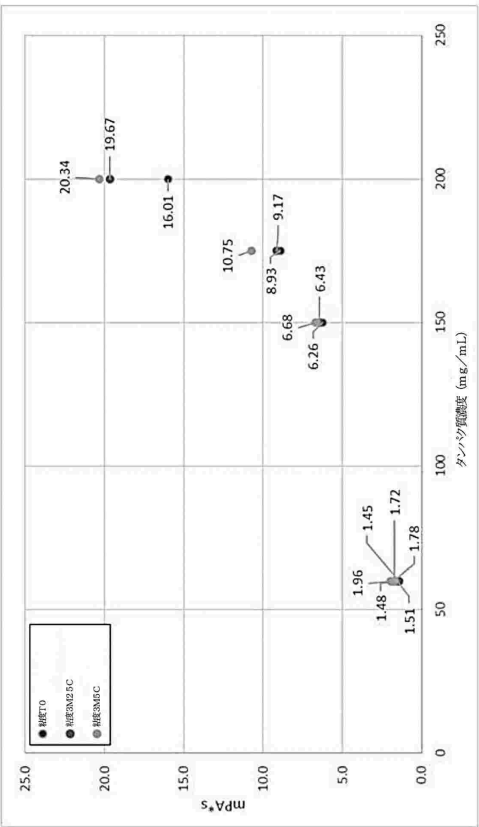
【図 19】



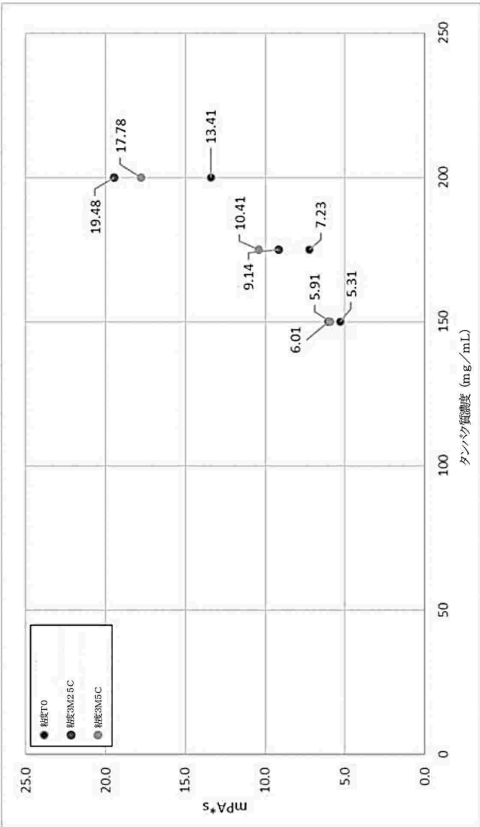
【図 20】



【図 21 A】



【図 21 B】



10

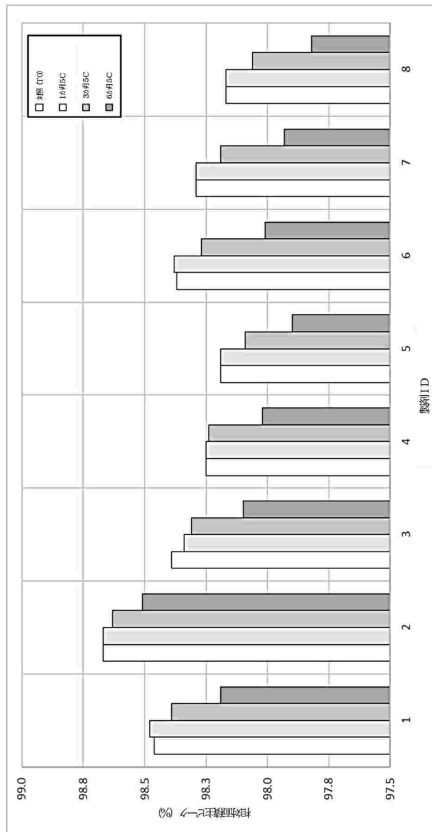
20

30

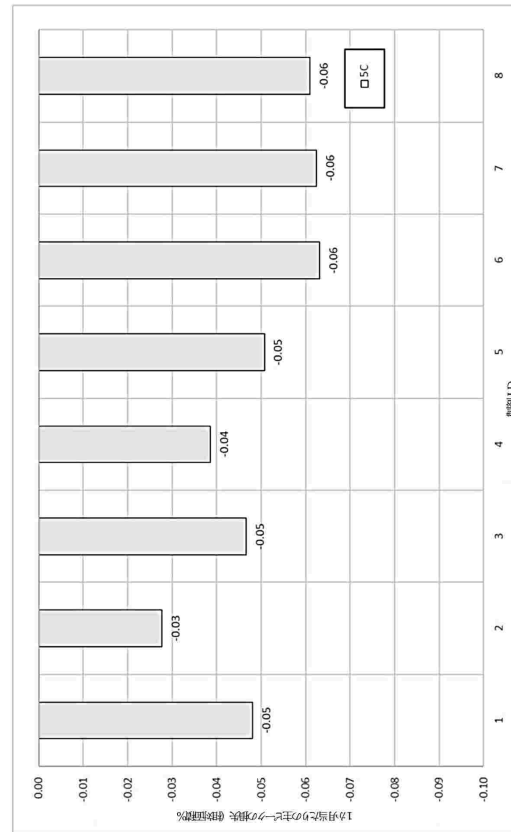
40

50

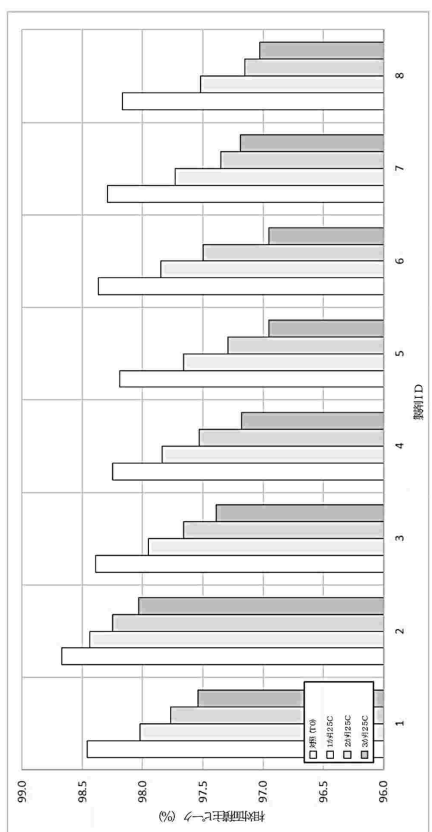
【図 2 2 A】



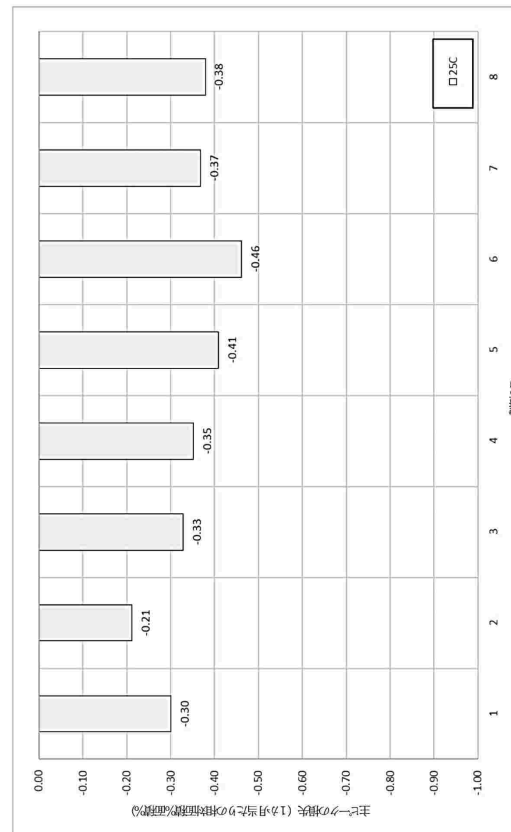
【図 2 2 B】



【図 2 2 C】



【図 2 2 D】



10

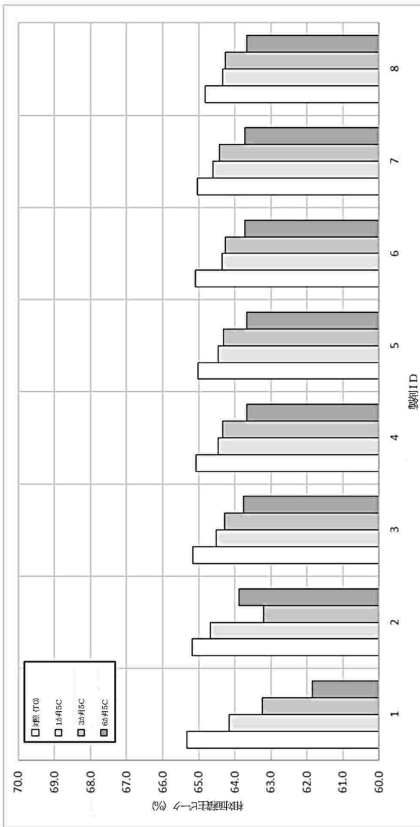
20

30

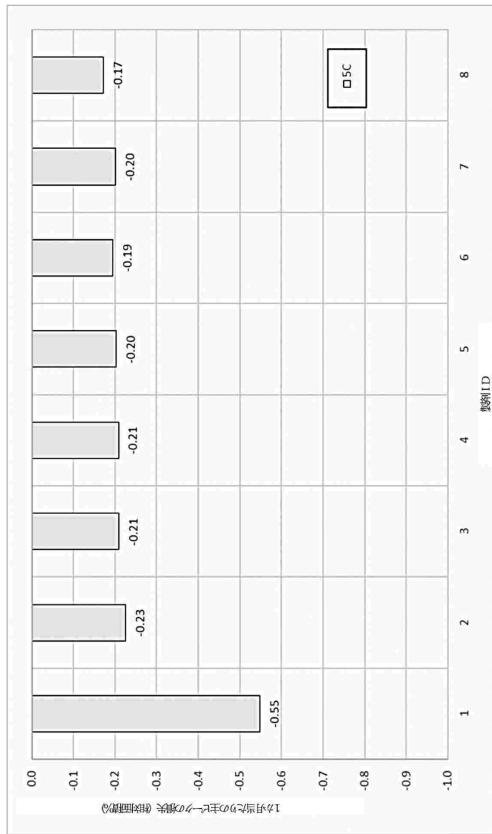
40

50

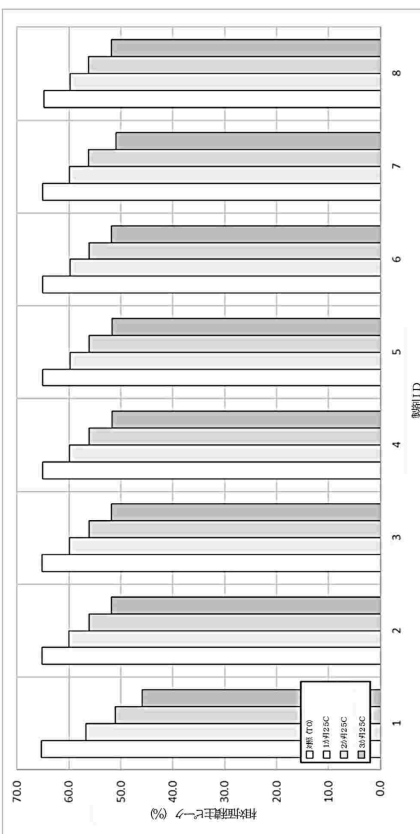
【図 2 3 A】



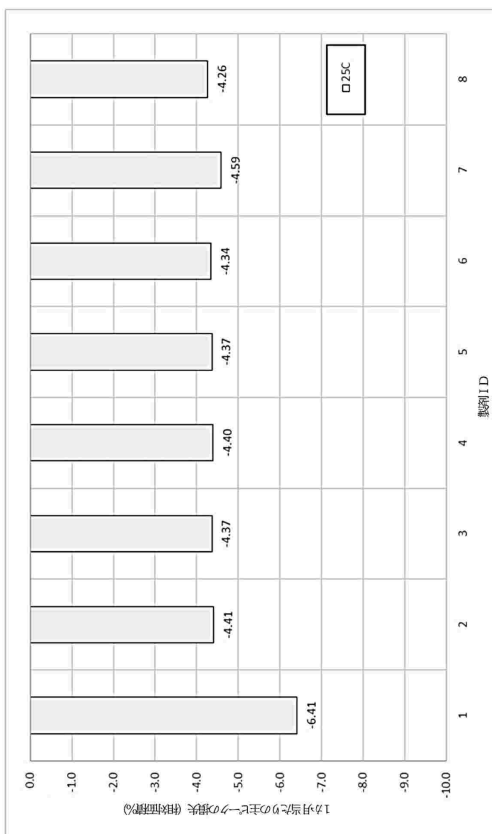
【図 2 3 B】



【図 2 3 C】



【図 2 3 D】



10

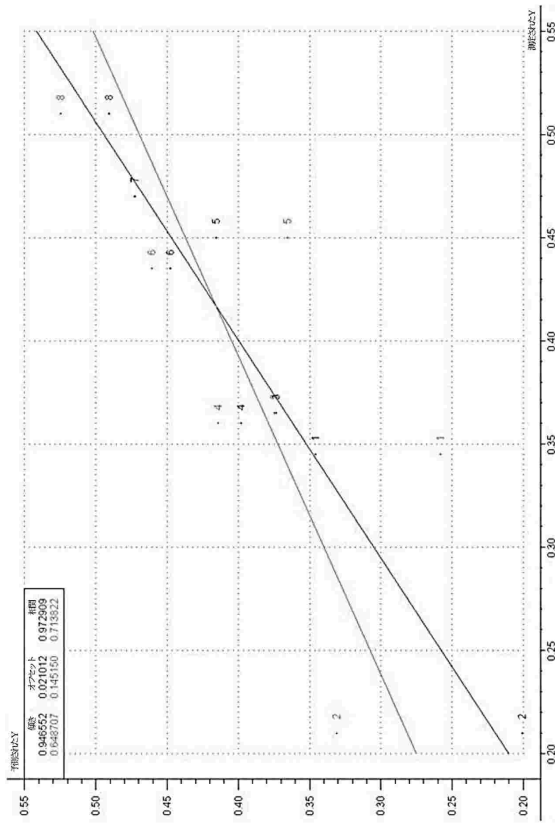
20

30

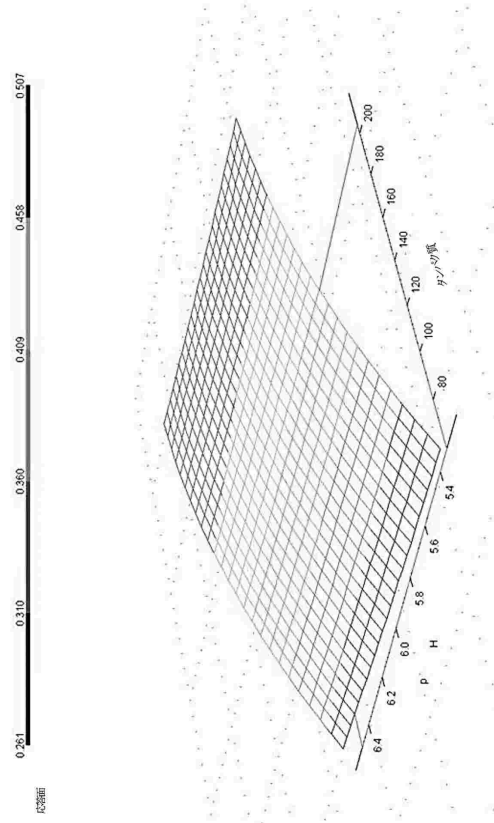
40

50

【図 2 4 A】



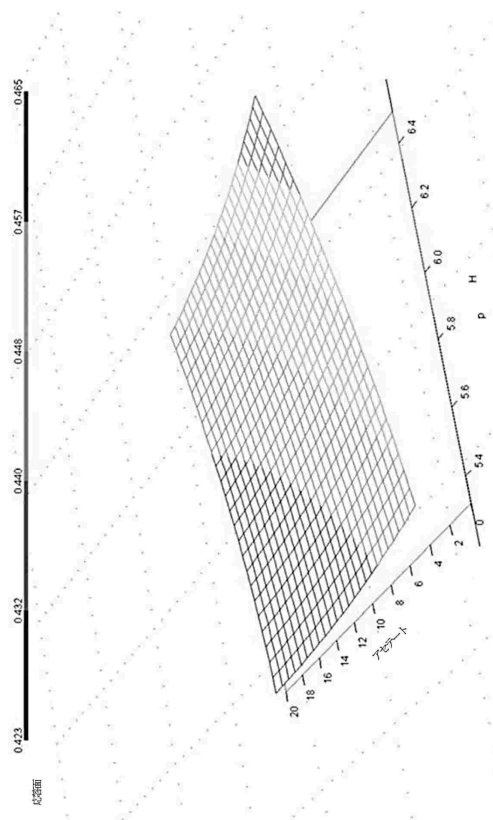
【図 2 4 B】



10

20

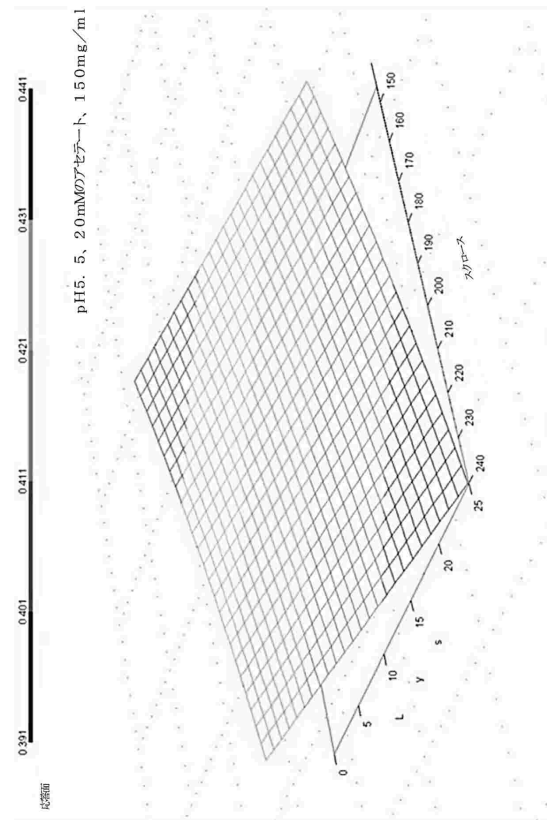
【図 2 4 C】



30

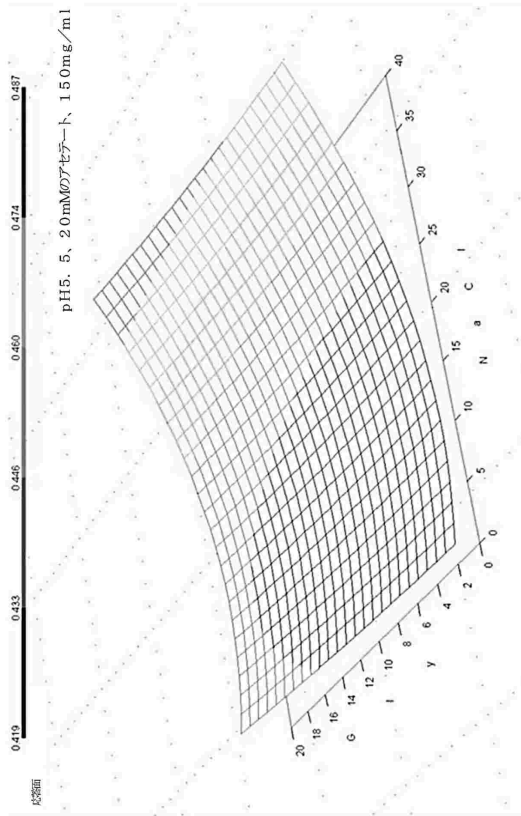
40

【図 2 4 D】

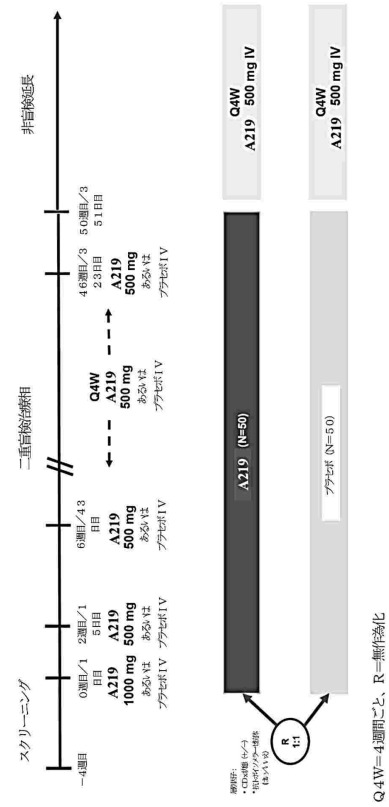


50

【図 24 E】



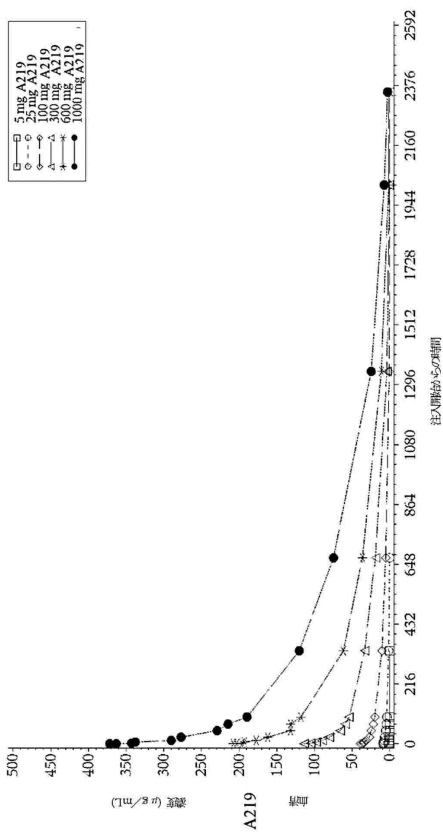
【圖 25】



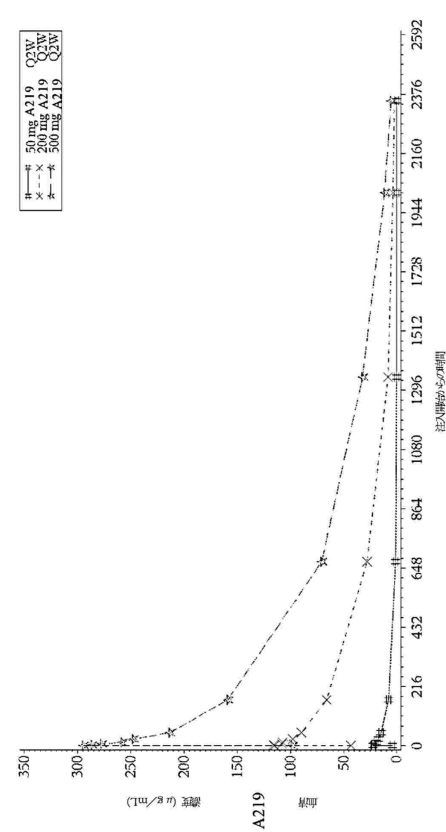
10

20

【図 26 A】



【圖 2 6 B】

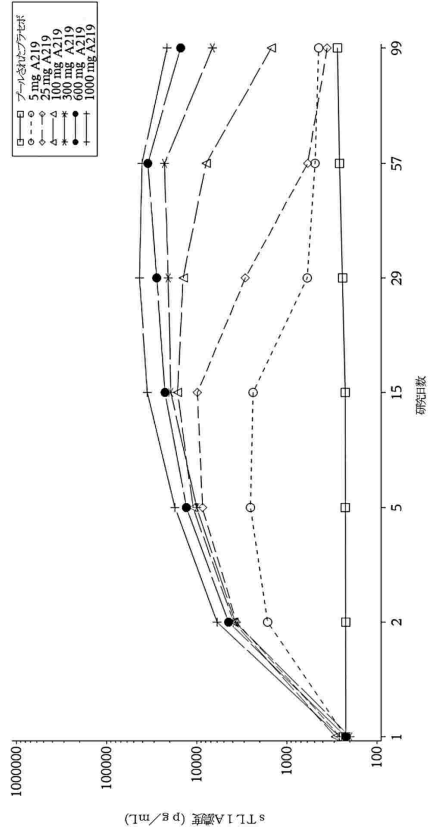


30

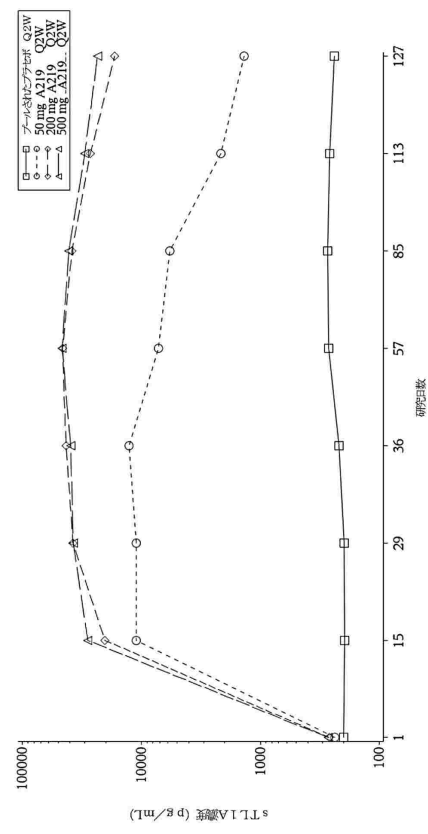
40

50

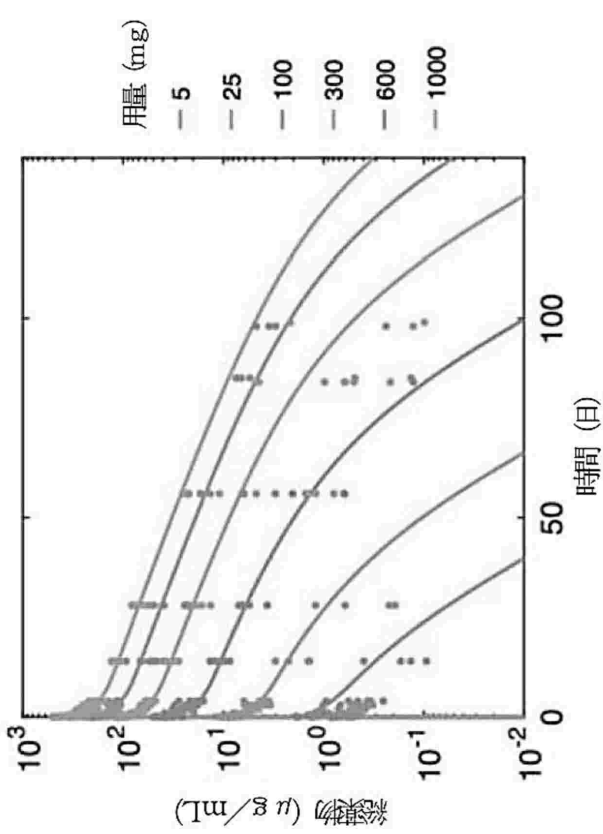
【図 27 A】



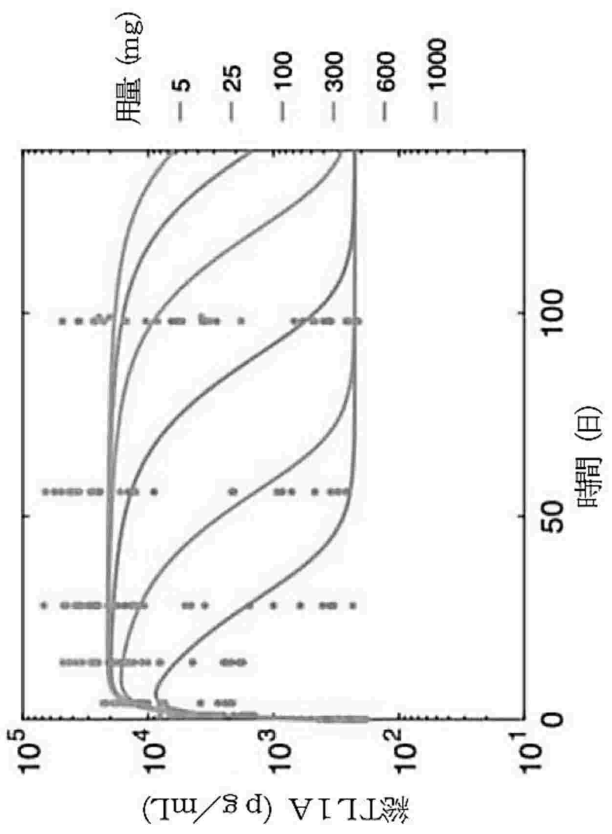
【図 27 B】



【図 28 A】



【図 28 B】



10

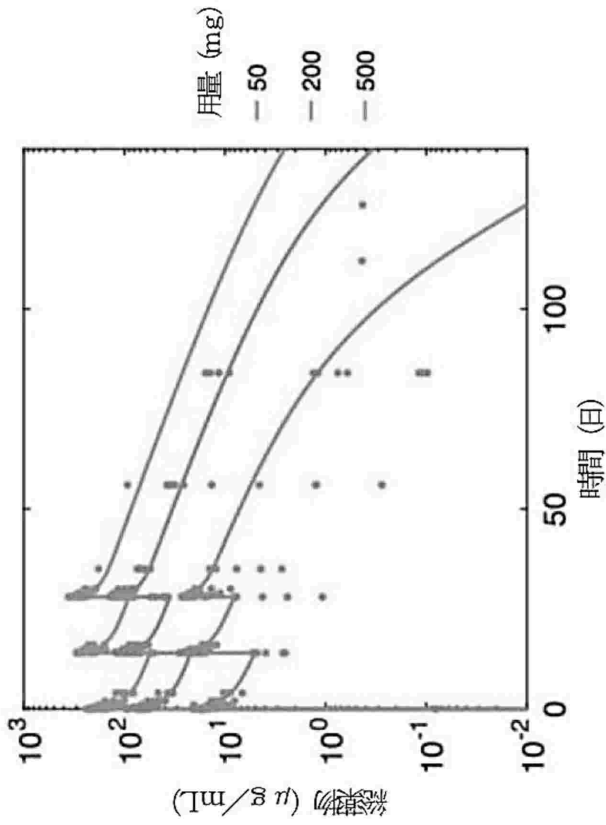
20

30

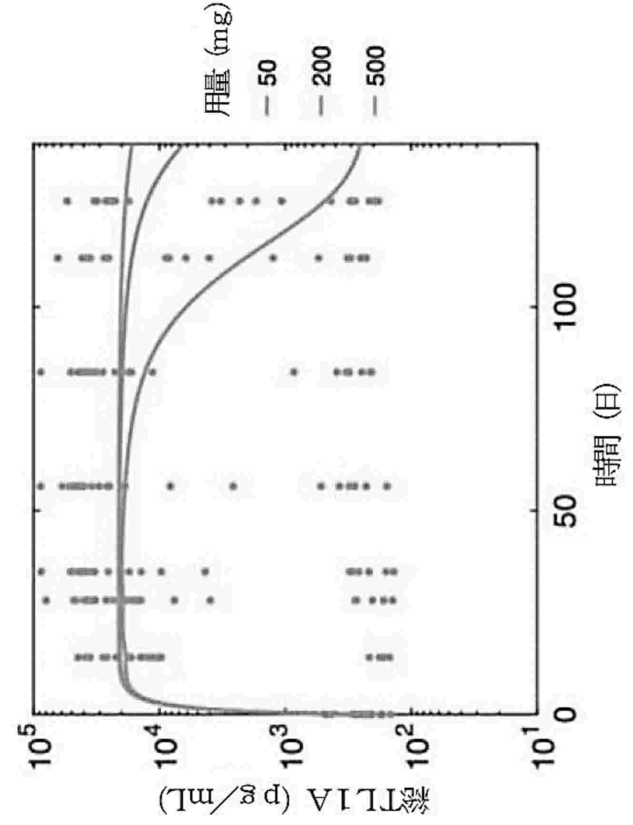
40

50

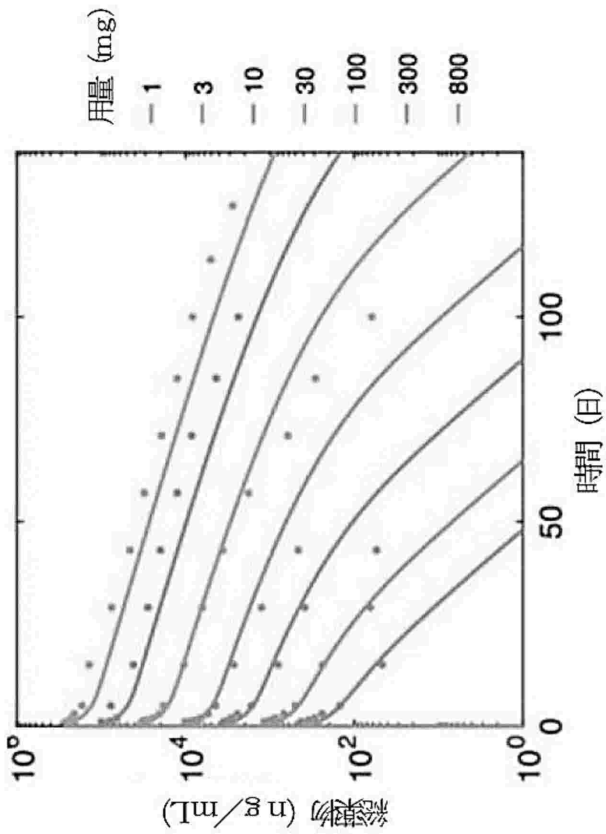
【図 2 8 C】



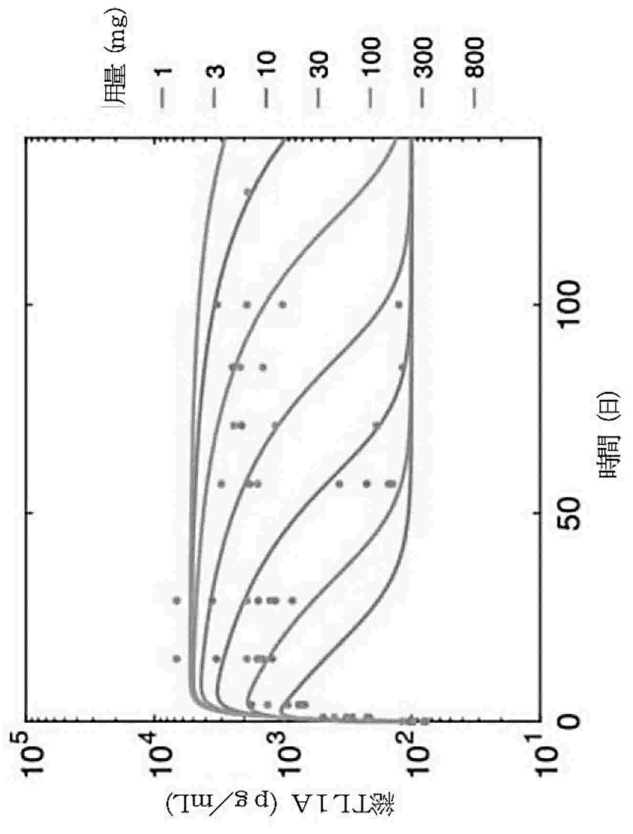
【図 2 8 D】



【図 2 8 E】



【図 2 8 F】



10

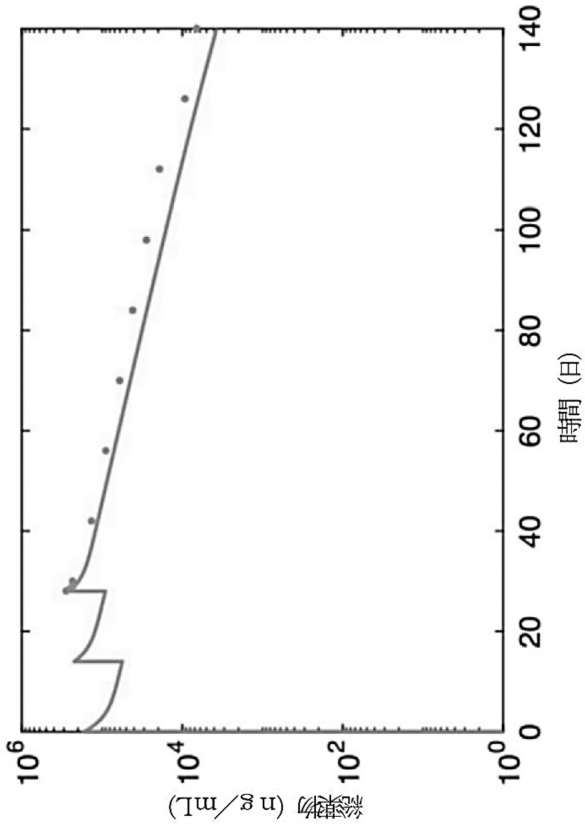
20

30

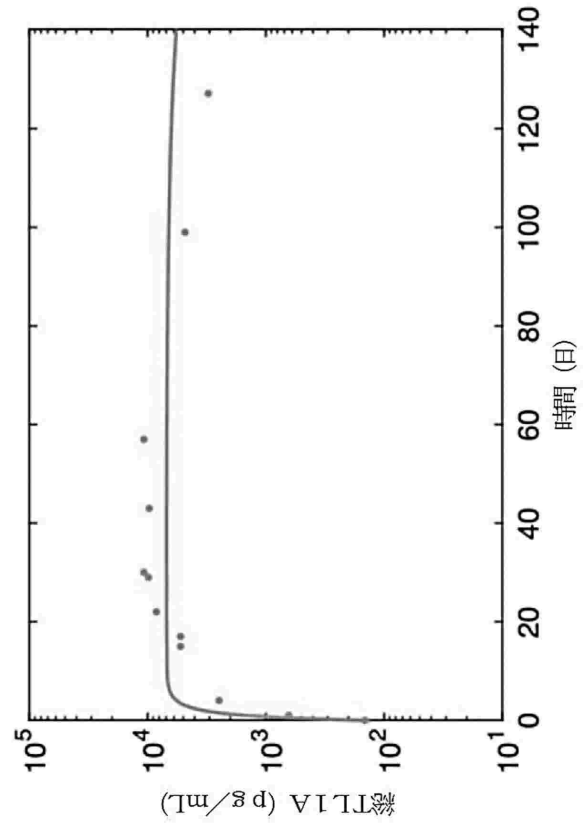
40

50

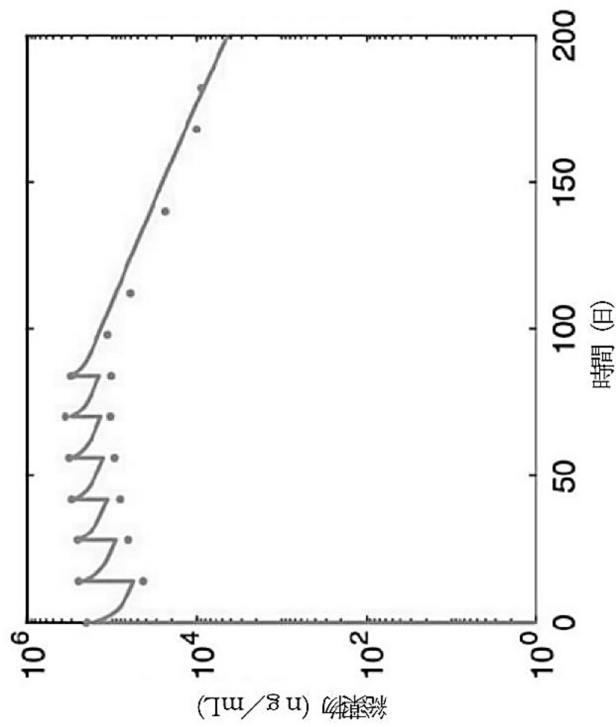
【図 2 8 G】



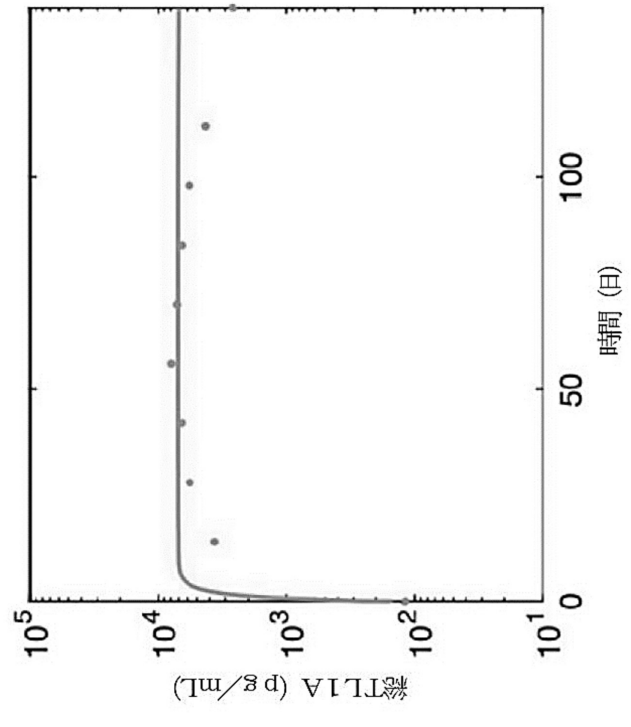
【図 2 8 H】



【図 2 8 I】



【図 2 8 J】



10

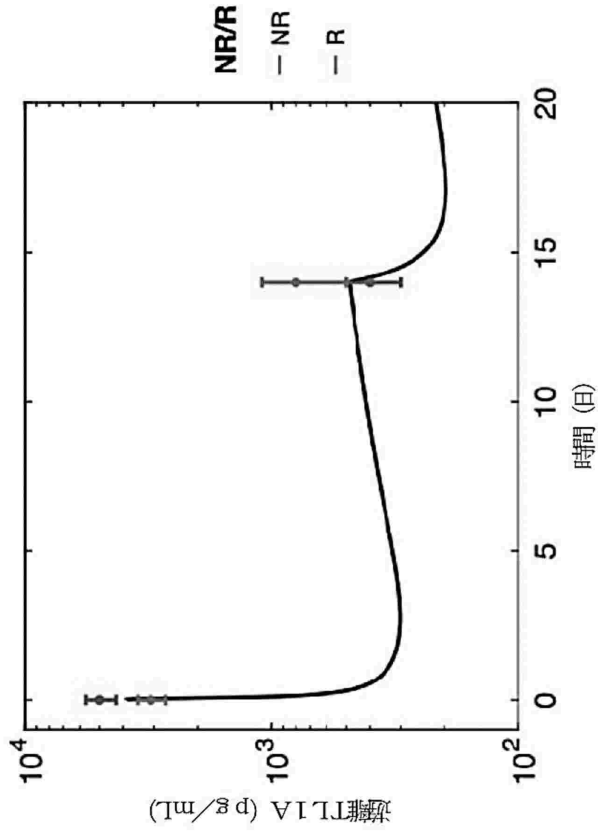
20

30

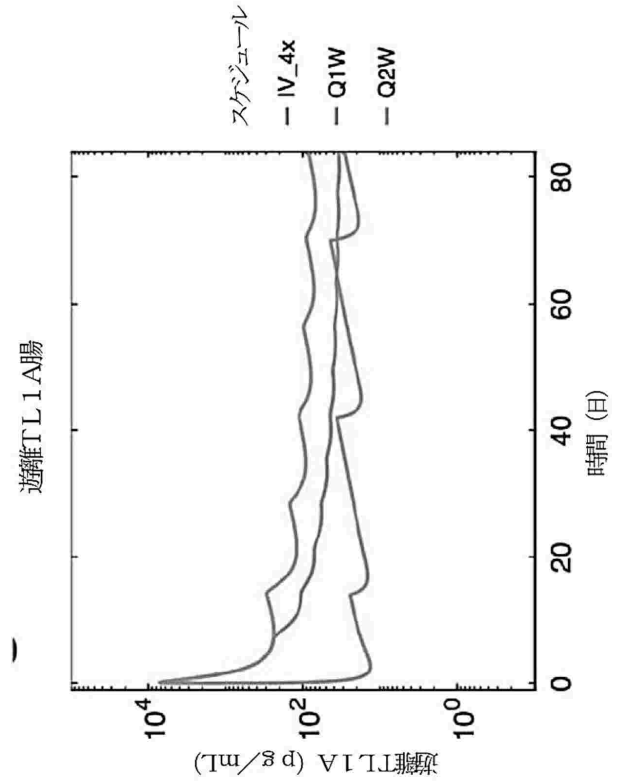
40

50

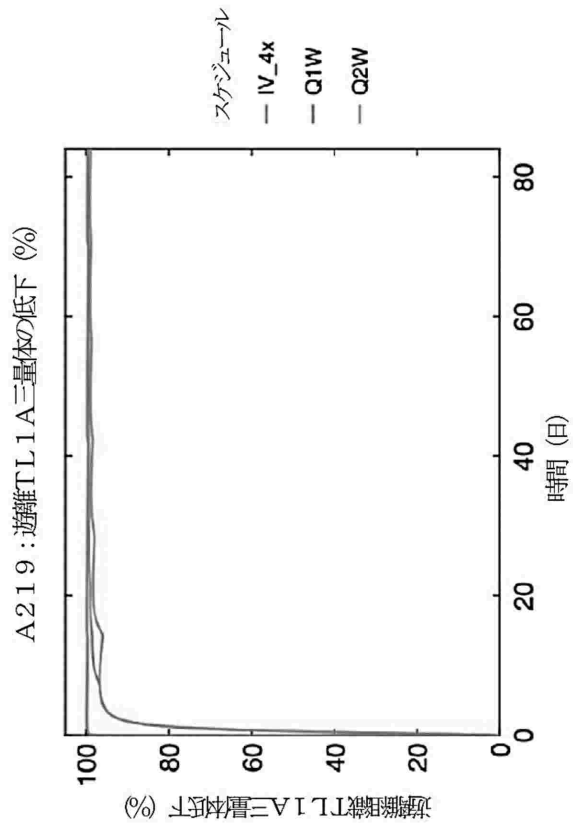
【図 28 K】



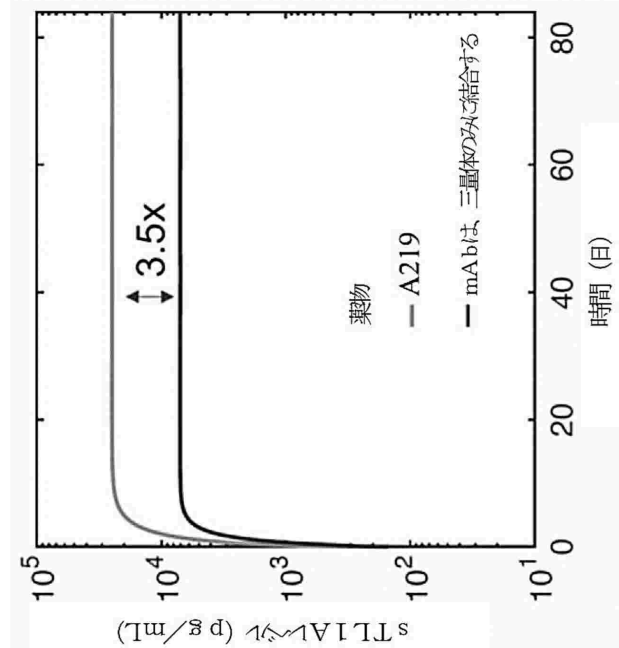
【図 29 A】



【図 29 B】



【図 29 C】



10

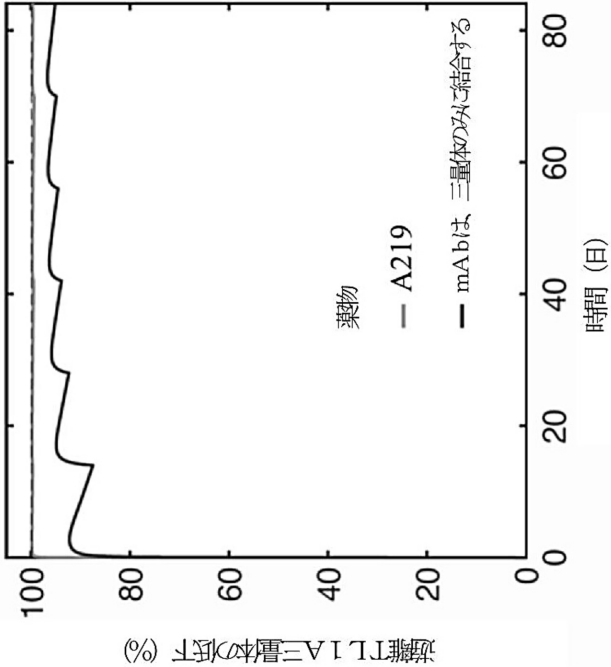
20

30

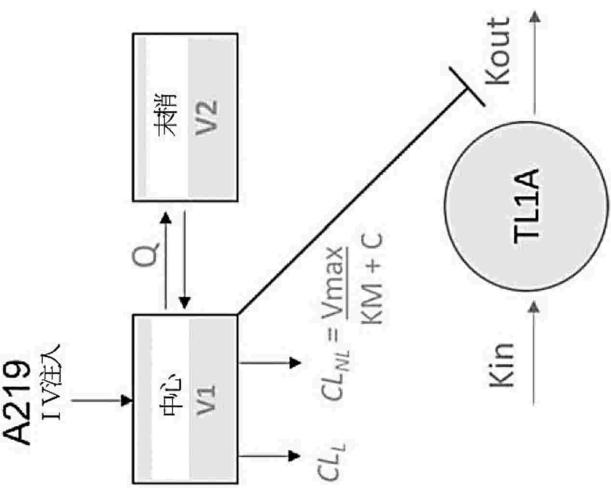
40

50

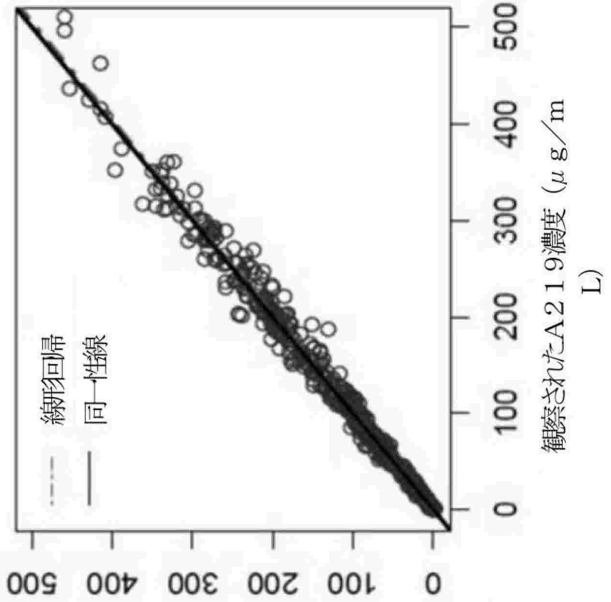
【図 2 9 D】



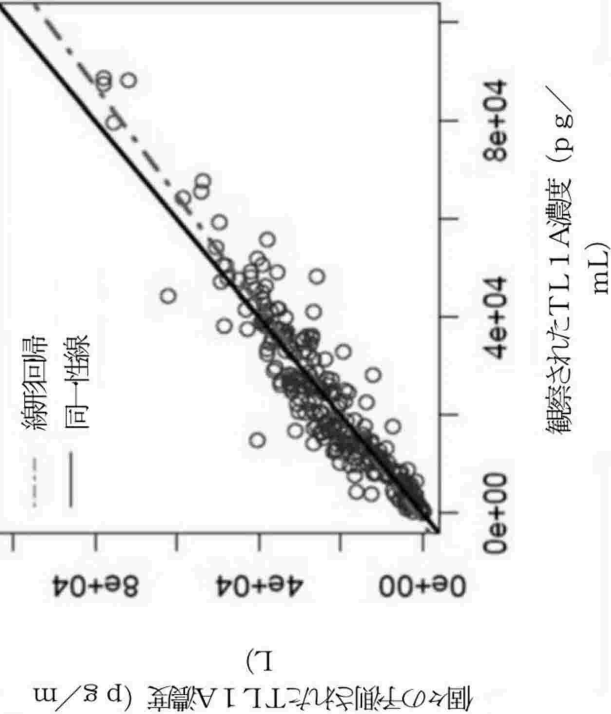
【図 3 0 A】



【図 3 0 B】



【図 3 0 C】



10

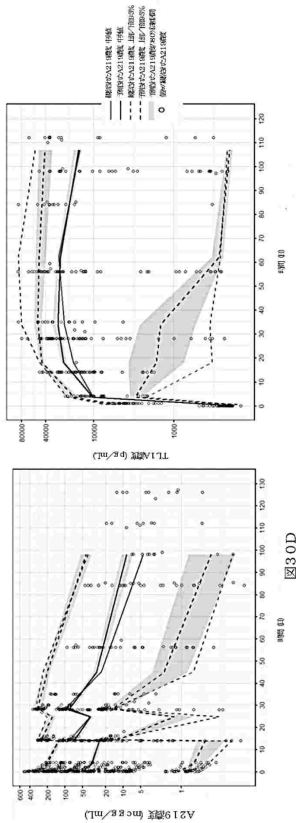
20

30

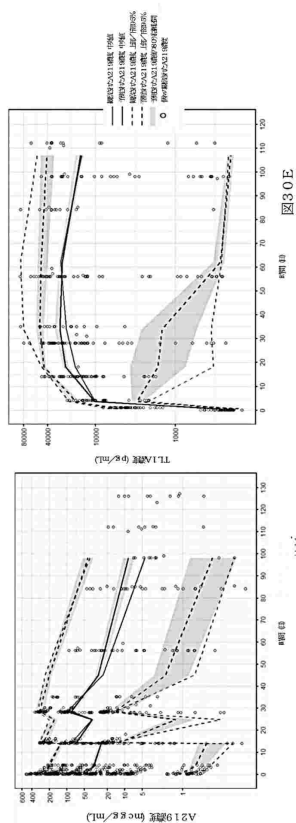
40

50

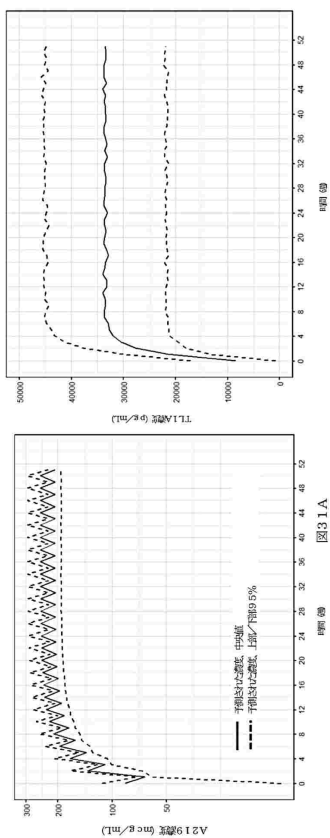
【図 30 D】



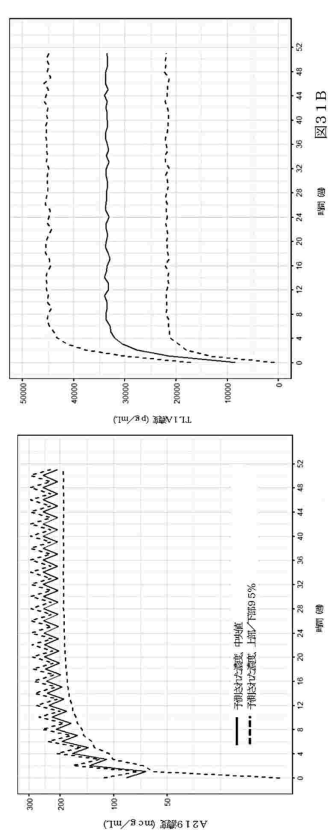
【図 30 E】



【図 31 A】



【図 31 B】



10

20

30

40

50

10

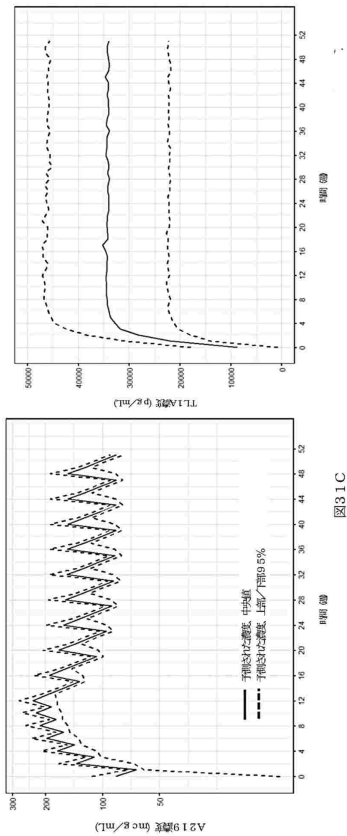
20

30

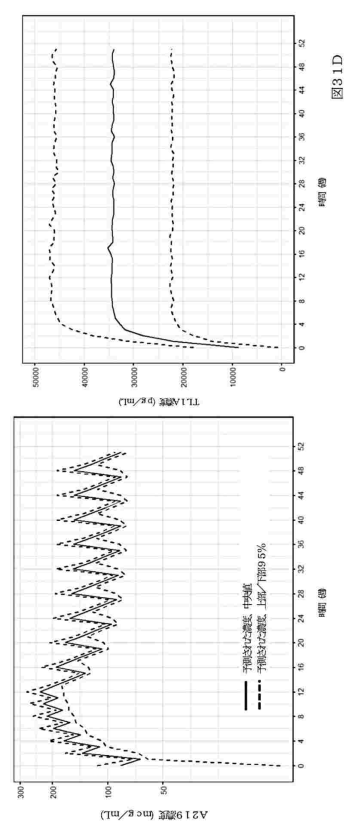
40

50

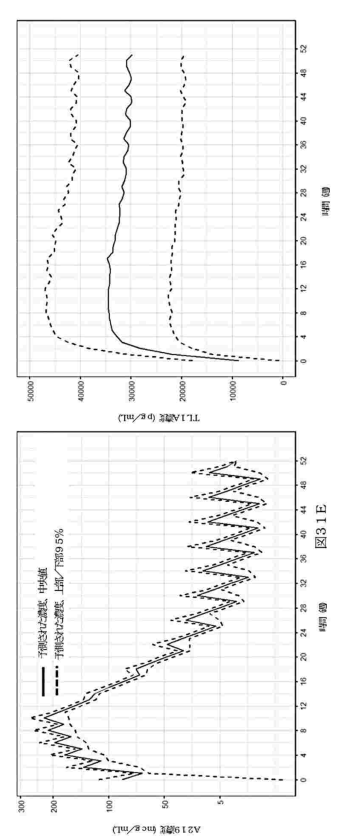
【図 3 1 C】



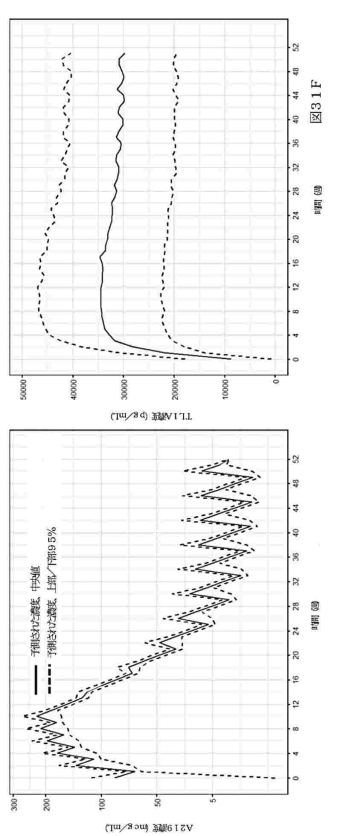
【図 3 1 D】



【図 3 1 E】



【図 3 1 F】



10

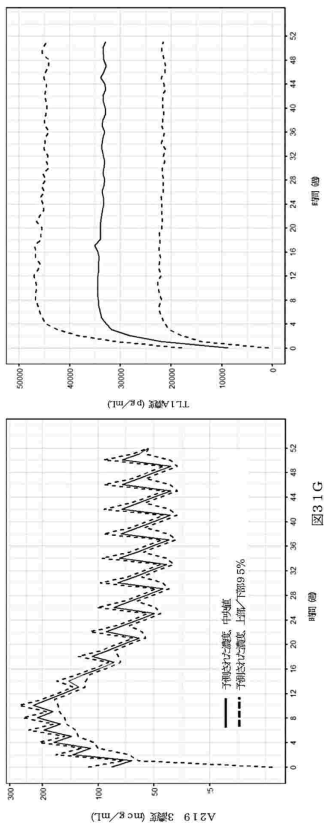
20

30

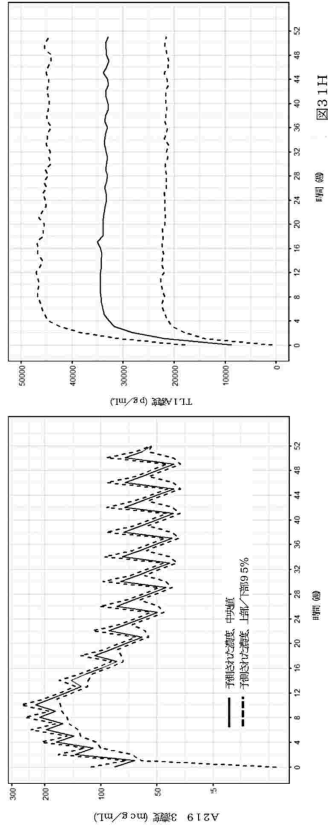
40

50

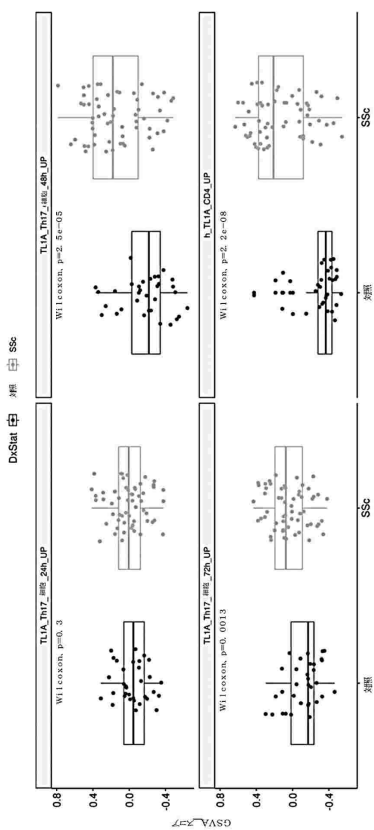
【図 3 1 G】



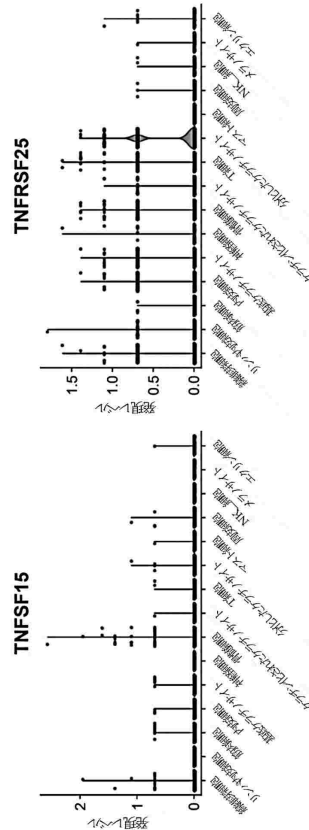
【図 3 1 H】



【図 3 2】



【図 3 3】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/16840

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 39/395; C07K 16/28; A61P 11/00 (2022.01)

CPC - C07K 16/241; A61K 39/395; C07K 16/28; A61P 11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 9,556,277 B2 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.) 31 January 2017 (31.01.2017) col 24 ln45-47; col 30 ln 38-41; col 33 ln 43-45; claims 1, 2	1, 2 --- 6/(1,2), 101-106
X --- Y	US 2009/0226435 A1 (KHARE) 10 September 2009 (10.09.2009) para [0016], [0034], [0055], [0056]	3-5, 6/(3-5) --- 6/(1,2)
Y	FANG et al. Essential role of TNF receptor superfamily 25 (TNFRSF25) in the development of allergic lung inflammation. J. Exp. Med. 12 May 2008, Vol 205, No 5, Pages 1037-1048. Especially pg 1037 col 2 para 3, pg 1041 col 1 para 1 continued to pg 1041 col 2 para 1.	101-106

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 May 2022

Date of mailing of the international search report

JUL 26 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Kari Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/16840

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 7-100, 107-154, 158-203
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
---Go to Extra Sheet for continuation---

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Claims 1-6, 101-106

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/16840

Continuation of Box III: Observations where Unity of Invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-6, 101-106, drawn to a method of treating lung inflammation and/or lung fibrosis.

Group II: Claims 155-157, drawn to a method of determining an effective dose regimen of an anti-TL1A antibody for treating lung inflammation and/or lung fibrosis.

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I has the special technical feature of administering an anti-TL1A antibody to treat a disease condition of lung inflammation and/or lung fibrosis, not required by Group II.

Group II has the special technical feature of receiving a parameter of TL1A over-production in the diseased tissue comparing to TL1A production in a normal reference tissue, and integrating the parameter into a whole body physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model, not required by Group I.

Common Technical Features:

1. Group I and II share the common technical feature of an anti-TL1A antibody.

2. Groups I and II share the common technical feature of a disease condition of lung inflammation and/or lung fibrosis.

However, said common technical features do not represent a contribution over the prior art, and are disclosed by US 9,556,277 B2 to Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (hereinafter "Regeneron").

As to common technical feature #1, Regeneron discloses an anti-TL1A antibody (claim 1; "A method for treating a disease or disorder which is ameliorated, improved or inhibited by blocking or inhibiting TL1A activity, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising an isolated human antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds human TNF-like ligand 1A (hTL1A)").

As to common technical feature #2, Regeneron discloses a disease condition of lung inflammation and/or lung fibrosis (claim 2; "The method according to claim 1, wherein the disease or disorder is selected from ... asthma and allergic lung inflammation").

As the common technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common special technical features that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Groups I and II lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (cont.): Claims 7-100, 107-154, 158-203 are dependent claims and are not drafted according to the second and third sentences of PCT Rule 8.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
C 0 7 K 16/24 (2006.01)	C 0 7 K 16/24	
C 0 7 K 1/16 (2006.01)	C 0 7 K 1/16	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
	C 1 2 N 15/13	

(32)優先日 令和3年7月27日(2021.7.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/285,785

(32)優先日 令和3年12月3日(2021.12.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. U N I X
2. B R I J
3. T R I T O N
4. T W E E N
5. S p a n

ニア州 サンディエゴ サイエンス・パーク・ロード 3 0 5 0

(72)発明者 ローラン, オリヴィエ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ サイエンス・パーク・ロード 3 0 5 0

(72)発明者 ムニョス, アーネスト ジェイ.

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ サイエンス・パーク・ロード 3 0 5 0

(72)発明者 ビルスボロー, ジャニーン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0 0 4 8 ロサンゼルス 8 7 0 0 ベバリー ブールバード

(72)発明者 ヘンクル, ブラッドリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0 0 4 8 ロサンゼルス 8 7 0 0 ベバリー ブールバード

(72)発明者 タルガン, ステファン アール.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0 0 4 8 ロサンゼルス 8 7 0 0 ベバリー ブールバード

(72)発明者 マクガバン, ダーモット ピー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0 0 4 8 ロサンゼルス 8 7 0 0 ベバリー ブールバード

F ターム (参考) 4C076 AA12 BB16 DD08E DD23 DD41Z DD51 DD67Q

4C085 AA13 AA14 BB11 GG04

4H045 AA10 AA30 BA09 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74 GA22