

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-516635

(P2006-516635A)

(43) 公表日 平成18年7月6日(2006.7.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 3
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/663 (2006.01)	A 6 1 K 31/663	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/592 (2006.01)	A 6 1 K 31/592	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/60 (2006.01)	A 6 1 K 31/60	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 91 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-503198 (P2006-503198)	(71) 出願人	504333972 メディミュン、インコーポレーテッド アメリカ合衆国 20878 メリーランド州、ゲイサーズバーグ、ワン メディミュン ウェイ
(86) (22) 出願日	平成16年1月30日 (2004.1.30)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(85) 翻訳文提出日	平成17年9月26日 (2005.9.26)	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/002700	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(87) 国際公開番号	W02004/066956	(72) 発明者	ワイルダー、ロナルド、エル。 アメリカ合衆国 20855 メリーランド州、ロックヴィル、タープリー ドライブ 7508
(87) 国際公開日	平成16年8月12日 (2004.8.12)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/444, 156		
(32) 優先日	平成15年1月30日 (2003.1.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 インテグリン α v β 3アンタゴニストの使用

(57) 【要約】

本発明は、インテグリン α v β 3 のアンタゴニストを利用した、歯周疾患、ゴースタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換（補綴）の無菌的弛緩又はそれに関連する症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供する。本発明は、別の治療（例えば、別の予防薬又は治療薬）と組み合わせてインテグリン α v β 3 アンタゴニストを利用した、歯周疾患、ゴースタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換（補綴）の無菌的弛緩又はそれに関連する状態を予防、治療、管理又は緩和する方法の使用を包含する。特に、本発明は、歯周疾患、ゴースタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換（補綴）の無菌的弛緩又はそれに関連する症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、少なくとも1つのインテグリン α v β 3 のアンタゴニスト及び少なくとも1つの他の治療をそれを必要とする被験体に投与するステップを含む。本発明は、歯周疾患若しくは関節置換（補綴）の無菌的弛緩、ゴースタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症又はそれに関連する状態を予防、治療、管理又は緩和する際に使用するための組成物及び製品を包含する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疾患又はそれに関連する症候若しくは症状を治療、管理又は緩和する方法であって、それを必要とする被験体に有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストを投与するステップを含み、前記疾患は、関節置換の無菌的弛緩、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎又は肥大性肺性骨関節症である、上記方法。

【請求項 2】

疾患又はそれに関連する症候若しくは症状を治療、管理又は緩和する方法であって、

a) それを必要とする被験体に有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストを投与するステップ；及び

b) 治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニスト以外の治療剤を前記被験体に投与するステップ

を含み、前記疾患が、関節置換の無菌的弛緩、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎又は肥大性肺性骨関節症である、上記方法。

10

【請求項 3】

前記疾患が関節置換の無菌的弛緩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記疾患が関節置換の無菌的弛緩である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記疾患が歯周疾患である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記疾患が歯周疾患である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記疾患がゴースラム - スタウト病である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記疾患がゴースラム - スタウト病である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 9】

前記疾患がウィルソン病である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記疾患がウィルソン病である、請求項 2 に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記疾患が慢性中耳炎である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記疾患が慢性中耳炎である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 13】

前記疾患が肥大性肺性骨関節症である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記疾患が肥大性肺性骨関節症である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 15】

前記被験体に対して手術を実施するステップをさらに含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

40

【請求項 16】

前記被験体に対して歯科手術を実施するステップをさらに含む、請求項 5 又は 6 に記載の方法。

【請求項 17】

前記治療剤が骨代謝調節剤である、請求項 4、6、8、12 又は 14 に記載の方法。

【請求項 18】

前記骨代謝調節剤がビスホスフォネート又はビタミン D 化合物である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

50

前記治療剤が、鎮痛剤、免疫調節剤又は抗炎症剤である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 20】

前記鎮痛剤が、非ステロイド性抗炎症薬、サリチレート又はアセトミノフェンである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記治療剤が抗生物質である、請求項 4、6、12 又は 14 に記載の方法。

【請求項 22】

前記抗生物質が、ペニシリン、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン又はネオマイシンである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記治療剤が抗炎症剤である、請求項 19 に記載の方法。

10

【請求項 24】

前記抗炎症剤が非ステロイド性抗炎症薬である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記インテグリン ν_3 アンタゴニストが非経口投与される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 26】

前記インテグリン ν_3 アンタゴニストが経口投与又は局所投与される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 27】

前記インテグリン ν_3 アンタゴニストが、練り歯磨き又は歯肉に塗布されるゲルとして投与される、請求項 5 又は 6 に記載の方法。

20

【請求項 28】

前記歯周疾患が、歯肉炎、歯周炎又は歯周症である、請求項 5 又は 6 に記載の方法。

【請求項 29】

前記インテグリン ν_3 アンタゴニストが、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 30】

前記インテグリン ν_3 アンタゴニストが、治療部分に結合された抗体又は抗体フラグメントである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

30

【請求項 31】

前記インテグリン ν_3 アンタゴニストが、VITAXIN^{T M} 又はその抗原結合フラグメントである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 32】

前記インテグリン ν_3 アンタゴニストが、治療部分に結合された VITAXIN^{T M} 又はその抗原結合フラグメントである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 33】

前記被験体がヒトである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 34】

包装材料、前記包装材料内に含まれた指示書及びヒトへの投与に適した形態の医薬組成物を含む製品であって、前記医薬組成物はインテグリン ν_3 アンタゴニスト及び薬学的に許容される担体を含み、前記指示書が、疾患又はそれに関連する症候若しくは症状の予防、治療、管理又は緩和のための投薬方法を示唆し、前記疾患が、関節置換の無菌的弛緩、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎又は肥大性肺性骨関節症である、上記製品。

40

【請求項 35】

包装材料、前記包装材料内に含まれた指示書及びヒトへの投与に適した形態の 2 つの医薬組成物を含む製品であって、第 1 の医薬組成物はインテグリン ν_3 アンタゴニスト及び薬学的に許容される担体を含み、第 2 の医薬組成物はインテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の予防薬又は治療薬及び薬学的に許容される担体を含み、前記指示書が、疾患

50

又はそれに関連する症候若しくは症状の予防、治療、管理又は緩和のための投薬方法を示唆し、前記疾患が、関節置換の無菌的弛緩、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎又は肥大性肺性骨関節症である、上記製品。

【請求項 36】

前記インテグリン_{v₃} アンタゴニストが、インテグリン_{v₃} に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントである、請求項 34 又は 35 に記載の製品。

【請求項 37】

前記抗体又は抗体フラグメントが治療部分に結合されている、請求項 36 に記載の製品。

【請求項 38】

前記インテグリン_{v₃} アンタゴニストが、VITAXIN^{T M} 又はその抗原結合フラグメントである、請求項 34 又は 35 に記載の製品。

【請求項 39】

前記インテグリン_{v₃} アンタゴニストが、治療部分に結合された VITAXIN^{T M} 又はその抗原結合フラグメントである、請求項 34 又は 35 に記載の製品。

【請求項 40】

インテグリン_{v₃} アンタゴニスト以外の前記予防薬又は治療薬が、鎮痛剤、抗炎症剤又は免疫調節剤である、請求項 35 に記載の製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 発明の分野

本発明は、インテグリン_{v₃} のアンタゴニストを利用した、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換（補綴）の無菌的弛緩又はそれに関連する症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供する。本発明は、別の治療（例えば、別の予防薬又は治療薬）と組み合わせてインテグリン_{v₃} アンタゴニストを利用した、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換（補綴）の無菌的弛緩又はそれに関連する状態を予防、治療、管理又は緩和する方法の使用を包含する。特に、本発明は、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換（補綴）の無菌的弛緩又はそれに関連する症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、インテグリン_{v₃} のアンタゴニスト及び少なくとも 1 種の他の治療をそれを必要とする被験体に投与するステップを含む。本発明は、歯周疾患若しくは関節置換（補綴）の無菌的弛緩、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症又はそれに関連する状態を予防、治療、管理又は緩和する際に使用するための組成物及び製品を包含する。

【0002】

本願は、その全体が本明細書中に参照により組み入れられる米国仮出願第 60 / 444 , 156 号（2003 年 1 月 30 日出願）に対して権利を有し、その優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【0003】

2. 1 歯周疾患

歯周疾患は、広範な医学的問題であり、合衆国において成人のほとんどが 30 代半ばまでにこの疾患の何らかの兆候又は症状を示す（Oral Health in America: A Report of the Surgeon General-Executive Summary. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, 2000、本明細書中で「Report of the Surgeon General 2000」という）。歯周疾患は歯肉炎で開始し、歯肉炎は、紅斑（発赤）、及び浮腫（膨潤）、出血、そしてしばしば歯肉の感受性及び圧痛を特徴とする歯肉の炎症である（Report of the

10

20

30

40

50

Surgeon General 2000 ; 米国特許第 6 , 2 7 7 , 5 8 7 号もまた参照のこと) 。 これらの症候は、歯肉縁部に沿った生物膜 (biofilm) の蓄積及び破壊的な細菌性産物の放出にตอบสนองした免疫系の炎症応答の結果である (Report of the Surgeon General 2000 ; 米国特許第 6 , 2 7 7 , 5 8 7 号もまた参照のこと) 。

【 0 0 0 4 】

歯肉炎の初期段階は、歯垢を減少させるための徹底的な歯磨き及び糸ようじ歯磨きによってしばしば逆転可能である。しかし、歯周疾患の進行は、個人の口腔衛生手順によって常に停止することができるわけではなく、歯周炎 (すなわち、歯の付着の喪失) を引き起こす (Report of the Surgeon General 2000) 。

【 0 0 0 5 】

歯周炎は、その最も一般的な形態で、一般的かつ中程度に進行していると記載される。第 2 のより攻撃的な形態は、迅速に進行しかつ重篤であると記載され、しばしば治療に対して抵抗性である。中程度に進行性の成熟した形態は、支持骨構造の喪失と共に、歯肉及び骨への歯周靭帯の付着の漸進的喪失によって特徴付けられる (Report of the Surgeon General 2000) 。歯周靭帯及び骨のこの破壊は、歯と隣接組織との間のポケットの形成を生じ、このポケットが歯肉の歯垢を潜ませる。次いで、歯石が、隣接組織中の炎症液 (inflammatory fluid) 及びミネラルに起因してこのポケット中で形成し、これは特に有害であり得る (Report of the Surgeon General 2000) 。

【 0 0 0 6 】

歯周疾患についての伝統的な治療には、歯根表面への線維芽細胞の付着を増大させる方法 (例えば、CO₂ レーザー治療、歯石除去及び根面平滑化) が含まれる (Crespi, R. ら、2002、J. Periodontol 73(11):1308-12) 。他の治療は、抗生物質及び宿主調節因子 (host modulator) の 2 つの群に分割することができる。宿主調節因子には、PerioStaxTM、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) 、アレンドロネート (FosamaxTM) 、ホルモン置換療法及び抗関節炎医薬が含まれる (Ciancio, S.G.、2002、J Clin Periodontol 29 補遺 2:17-21 ; 及び Soory, M.、2002、Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 2(1):13-25) 。NSAID は、歯周疾患の管理において細菌抗原の機械的除去に対する補助物として使用されてきた。別の存在する選択肢は、組織再生を導く自己骨髄幹細胞移植を含む外科的介入である (Ou, L.、2002、Zhong Kuo Qiang Yi Xue Za Zhi 37(2):132-4) 。

【 0 0 0 7 】

歯周疾患、特に歯周炎の慢性の性質、及び一般に受容された動物モデル又は *in vivo* モデルの不在が、この疾患の分子病理学の研究を困難にし、治療方法の形成を困難にしている。従って、歯周疾患の治療のためのより有効な治療についての必要性が存在したままである。

【 0 0 0 8 】

2 . 2 無菌的な関節の弛緩

関節置換手順での主な困難の 1 つは、経時的に、これらのデバイスが *in situ* で緩む傾向があることである。無菌的な弛緩が主要原因となって、総股関節置換のうち約 20 % が最終的に失敗する。El-Warrak, A. ら、「A New Animal Model for Aseptic Loosening in Cement Hip Replacements」、2003年3月14日の Swiss Society of Biomaterials (SSB) Meeting のために受理された要約書。骨とセメント質との間の慢性炎症反応は通常、線維組織の界面膜を生じるこの状態と関連する。界面膜の形成を誘発する原因はとりわけ、微動、磨耗粉、マトリックス分解メタロプロテイナーゼ及び局所的炎症性メディエータ (プロスタグランジン E₂ 及び一酸化窒素) である (El-Warrak ら、前出) 。骨とセメント質との界面における微動は、界面組織の形成を引き起こすと考えられる (El-Warrak ら、前出) 。この界面膜は、股関節補綴の不安定性をさらに増大させる病理学的骨吸収を誘発すると考えられる (El-Warrak ら、前出) 。磨耗粉の形成は炎症反応を悪化させ、最終的に補綴構成要素の弛緩を促進する。El-Warrak ら、前出。この弛緩は、疼痛 (特に一時的な大腿の疼痛) 、不快感、骨関節炎、慢性関節リウマチ、骨壊死、発達性異形成、動作

10

20

30

40

50

範囲、関節機能の機能、安定性及び強度の減少、並びに進行性の関節及び軟組織の悪化が含まれ得る多数の合併症を生じ得る (Kim, Y.H.ら、2003、J. Bone Joint Surg. Am 85-A(1):109-14)。未治療のままの無菌的な弛緩は、最終的に関節の脱臼を生じ得、これは、痛みを伴いつ費用のかかる矯正手術若しくは再建手術を必要とするか、又は最後の手段として、関節骨の外科的癒合を必要とする (Widell, J.D.、2002、Clin Orthop. 404:139-42)。

【0009】

関節置換における主な目的は、固定の改善並びに磨耗及び骨溶解の減少を介して寿命を延長することである。現在の治療方法には、薬理学的アプローチ：NSAID；前炎症性サイトカイン及びPGE(2)の同時抑制 (Lavigne, P.ら、2002、Osteoarthritis Cartilage 10(11):898-904)；経口のビスホスフォネート及びカルシウム (Soininvaara, T.A.、2002、Calcif. Tissue Int. 71(6):472-7)；並びにその他 (例えば、一酸化窒素 (骨吸収を活性化し得る分子) の生合成の制御 (Stea, S.ら、2002、Biomaterials 23(24):4822-8)；オステオプレテゲリン (破骨細胞生成及び骨吸収の天然の負の調節因子) 及び遺伝子移入 (Yang, S.Y.ら、2002、Arthritis Rheum. 46(9):2514-23; 及びUlrich-Vinther, M.ら、2002、J. Bone Joint Surg Am 84-A(8):1405-12)) が含まれる。しかし、これらの治療を用いてさえ、多数の患者がなお矯正手術を受けなければならない。

【0010】

最後の手段として、患者は、インプラント修正手術を受け得るか、又は同種移植片増大を示し得る。これらの手順についての合併症の確率はかなりのものであり、この合併症には、治癒できない補綴周囲の骨折、肘頭骨折、永久的な尺骨神経損傷及び三頭筋機能不全が含まれる (Sanchez-Sotelo, J.、2002、J. Bone Joint Surg. Am. 84-A(9):1642-50)。従って、関節置換の無菌的弛緩及びそれに関連する症状の治療のためのより有効な治療についての必要性が存在したままである。

【0011】

2.3 慢性中耳炎

慢性中耳炎 (COM) は、感染及び炎症による中耳への長期損傷から生じる種々の兆候、症候及び身体的所見を表わす。この疾患は以下を特徴とする：鼓膜の穿孔、中耳の小さい音伝道骨の癒痕化又は糜爛、耳損傷から周囲の構造 (例えば、内耳の平衡器官又は聴覚器官、顔面神経又は脳及びその被覆物 (髄膜)) への慢性又は再発性の感染した排膿。慢性中耳炎を引き起こす一般的な感染性因子は、RSウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、エンテロウイルス及びアデノウイルスである。COMについての現在の治療選択肢には、抗菌薬、細胞外抗酸化剤 (例えば、鼻エアロゾルによって投与されるグルタチオン、Testa, B.ら、2001、Laryngoscope 111(8):1486-9を参照のこと)、ステロイド (Mandel, E.ら、2002、Pediatrics 110(6):1071-80を参照のこと)、抗生物質 (例えば、列挙された感染性因子を標的化する抗生物質) (Cripps A. 及びKyd, J.、2003、Immunol. Cell Biol. 81(1):46-51を参照のこと)、手術 (例えば、鼓膜切開術及びアデノイド切除術 (adenoidectomy)、Haynes, D. 及びHarley, D.、2002、Otolaryngol Clin. North Am. 35(4):827-39を参照のこと)、並びにCO₂レーザー補助鼓膜開窓術、Garin, P.ら、2001、J. Clin. Laser Med. Surg. 19(4):185-7を参照のこと) が含まれる。従って、慢性中耳炎の治療のためのより有効な治療についての必要性が存在したままである。

【0012】

2.4 ウィルソン病

ウィルソン病は、肝レンズ核変性症としても知られ、稀な銅代謝の遺伝性全身障害である。ウィルソン病を有する個体は、胆汁中に銅を排泄することができず、従って、肝臓中に銅が蓄積し始める。肝臓の貯蔵能を越えると、銅は、他の器官 (特に、脳、眼及び腎臓) 中に集中し始める。これは、肝機能の進行性の喪失に起因して、急性若しくは慢性の肝炎 (肝臓の炎症) 又は肝硬変 (重篤な肝臓疾患) を引き起こし得る。肝臓の関与の程度は変動性であり、特定の肝臓酵素の軽度の上昇から完全な肝臓の機能不全までの範囲であり得る。ウィルソン病に関連する症状には、疲労、拒食症、体重減少、全身的な虚弱、腹水

症（腹部における流体の蓄積）及び腹部膨張又は黄疸が含まれる。他の所見には、肝臓の拡大（肝腫大）、脾臓の拡大（脾腫）又はそれら両方の拡大（肝脾腫大）が含まれ得る。

【0013】

ウィルソン病を治療する現在の方法には、キレート化剤を用いて過剰の銅を除去する方法が含まれる。この目的のために使用される最も一般的な薬剤は、D - ペニシラミン（Cuprimine（登録商標）、Depen（登録商標））である。この薬物は銅に結合して、次いで尿中に放出される安定な化合物を形成する。D - ペニシラミンは、身体からピリドキシンすなわちビタミンB6を枯渇させる。従って、ピリドキシンを含む栄養補助食品が必要とされる。D - ペニシラミンの副作用は、軽微な障害から重篤又は生命を脅かす合併症（例えば、再生不良性貧血、免疫複合体腎炎、全身性エリテマトーデス又は重症筋無力症）までの範囲である。いくつかの個体において、神経学的症状がペニシラミン治療の間に悪化し得る。従って、ウィルソン病及びそれに関連する症候を治療する改善された方法についての必要性が当該分野に存在する。

10

【0014】

2.5 ゴーラム - スタウト病

ゴーラム - スタウト病（GSD）すなわち大量の骨溶解は、悪性又は感染性の障害の兆候を全く有さない、骨の急性の自発的な吸収を特徴とする非常に稀な骨溶解状態である。その病変は、骨格の任意の部分において発症し得、広範な骨の喪失を伴うが良性である。この疾患の稀な性質を考慮すると、その病因論又は可能な治療選択肢についてはほとんど知られていない。GSDを治療する現在の方法には、放射線療法治療（Handl-Zeller, L. 及びHohenberg, G., 1990, Br. J. Radiol. 63(747):206-8を参照のこと）、IL - 6に対する中和抗体の使用（Devlin, R.ら、1996, J. Clin. Endocrinol. Metab. 81(5):1893-7を参照のこと）、並びに骨移植及び照射（Giraudet-Le, Q.ら、1995, Presse Med. 24(15):719-21を参照のこと）が含まれる。従って、ゴーラム - スタウト病の治療のためのより有効な治療についての必要性が存在したままである。

20

【0015】

2.6 肥大性肺性骨関節症

肥大性肺性骨関節症（HPOA）は、種々の原発性疾患の1つに関連する二次的疾患であり、通常手首及び膝中の、長骨上の骨膜性の新たな骨を一般に特徴とする。症状には、疼痛、長骨、中足骨、中手骨及び近位指趾骨の遠位端での骨膜下の新たな骨の形成、隣接関節の対称的な関節症、ばち状指の形成、女性化乳房が含まれ得る。HPOA症例のうち90%は、気管支癌腫、特に末梢扁平細胞腫瘍、他の胸腔内腫瘍、慢性肺敗血症及び慢性肝臓疾患に関連している。Mito, K.ら、2001, Intern Med. 40(6):532-50（非小細胞肺癌）、Kishi, K.ら、2002, Lung Cancer 38(3):317-20（肺癌）、Garske, L. 及びBell, S., 2002, Chest 121(4):1363-4（嚢胞性線維症に関連する肺癌）を参照のこと。HPOAについての現在の治療選択肢には、この原発性疾患について利用可能な任意の治療（例えば、癌治療又は嚢胞性線維症の症状についての治療）が含まれる。さらなる非限定的な治療選択肢には、破骨細胞の骨吸収阻害剤が含まれる（例えば、パミドロネートの静脈内投与、Garske, L. 及びBell, S., 2002, Chest 121(4):1363-4を参照のこと）。

30

【発明の開示】

40

【0016】

3. 発明の概要

本発明は、歯周疾患、ゴーラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症及び/若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状の予防、治療、管理及び/又は緩和のためのプロトコルを提供する。特に、本発明は、歯周疾患、ゴーラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症及び/若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状の現在の単一の薬剤治療又は併用療法より良好な予防プロファイル及び治療プロファイルを提供する治療プロトコルを包含する。本発明は、インテグリン_{v₃}アンタゴニストを単独で又は少なくとも1種の他の治療と組み合わせて投与する方法を包含し、その結果、安全性が損なわれない

50

ままで効力が改善される。本発明は、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン ν_3 アンタゴニストを単独で又は少なくとも1種の他の治療と組み合わせて、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。一実施形態において、このインテグリン ν_3 アンタゴニストは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントである。この実施形態によれば、この抗体又は抗体フラグメントは、治療部分又は薬物にコンジュゲート又は融合することができる。好ましい実施形態において、このインテグリン ν_3 アンタゴニストは、VITAXINTM 又はその抗原結合フラグメントである。別の実施形態において、このインテグリン ν_3 アンタゴニストは、治療部分又は薬物にコンジュゲート又は融合されたVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメントである。別の実施形態において、このインテグリン ν_3 アンタゴニストは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体ではない。なお別の実施形態において、インテグリン ν_3 は、VITAXINTM 又はその抗原結合フラグメントではない。

10

20

30

40

50

【0017】

本発明は、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換（補綴）の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）の用量をそれを必要とする被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換（補綴）の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は以下のステップを含む：（a）予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）の少なくとも1回用量をそれを必要とする被験体に投与するステップ；及び（b）特定の回数（例えば、1回用量、2回用量、3回用量、4回用量、5回用量、6回用量、7回用量、8回用量、9回用量、10回用量又は12回用量）のインテグリン ν_3 アンタゴニストの投与後の、この被験体におけるインテグリン ν_3 アンタゴニストの血漿レベル/濃度をモニターするステップ。好ましくは、使用されるインテグリン ν_3 アンタゴニストは、VITAXINTM 又はその抗原結合フラグメントである。

【0018】

本発明は、本発明の予防薬又は治療薬を、治療が必要とされる領域に局所的に（例えば、局所注入により、注射により、インプラントにより）投与する方法を提供し、このインプラントは、多孔性材料若しくは非多孔性材料又はゼラチン性材料（シラスティックメンブレンのような膜及びマトリックス、又は線維を含む）である。特定の実施形態において、本発明の方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）の局所用量、及び任意選択で、予防有効量又は治療有効量の少なくとも1種の他の治療（例えば、インテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の予防薬又は治療薬）の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

【0019】

本発明は、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換（補綴）の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、*ex vivo* 及び/又は *in vivo* の遺伝子治療を使用して、予防有効量又は治療有効量の予防薬又は治療薬（

特にインテグリン ν_3 アンタゴニスト)をそれを必要とする被験体に投与するステップを含む。特定の実施形態において、本発明は、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症若しくは関節置換(補綴)の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、細胞(好ましくは、被験体にとって自己の細胞)を、インテグリン ν_3 アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXIN^{T M}又はその抗原結合フラグメント)をコードする核酸配列を含むヌクレオチド配列と接触させるステップ、及びこの細胞をそれを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症若しくは関節置換(補綴)の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、細胞(好ましくは、被験体にとって自己の細胞)を、インテグリン ν_3 アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXIN^{T M}又はその抗原結合フラグメント)をコードする核酸配列を含むヌクレオチド配列でトランスフェクトするステップ、及びこのトランスフェクトされた細胞をそれを必要とする被験体に投与するステップを含む。

10

【0020】

別の実施形態において、本発明は、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症若しくは関節置換(補綴)の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は以下のステップを含む：(i)細胞(好ましくは、被験体にとって自己の細胞)を、インテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の予防薬又は治療薬をコードする核酸配列を含む第2のヌクレオチド配列と接触させるステップの前、その後又はそれと同時に、この細胞を、インテグリン ν_3 アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXIN^{T M}又はその抗原結合フラグメント)をコードする核酸配列を含む第1のヌクレオチド配列と接触させるステップ；並びに(ii)この細胞をそれを必要とする被験体に投与するステップ。別の実施形態において、本発明は、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症若しくは関節置換(補綴)の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は以下のステップを含む：(i)細胞(好ましくは、被験体にとって自己の細胞)に、インテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の予防薬又は治療薬をコードする核酸配列を含む第2のヌクレオチド配列でトランスフェクトするステップの前、その後又はそれと同時に、この細胞を、インテグリン ν_3 アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXIN^{T M}又はその抗原結合フラグメント)をコードする核酸配列を含む第1のヌクレオチド配列でトランスフェクトするステップ；並びに(ii)このトランスフェクトされた細胞をそれを必要とする被験体に投与するステップ。

20

30

【0021】

別の実施形態において、本発明は、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症若しくは関節置換(補綴)の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXIN^{T M}又はその抗原結合フラグメント)をコードする核酸配列を含むヌクレオチド配列を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症若しくは関節置換(補綴)の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、被験体にインテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の予防薬又は

40

50

治療薬をコードする核酸配列を含む第2のヌクレオチド配列を投与するステップの前、その後又はそれと同時に、インテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント）をコードする核酸配列を含むヌクレオチド配列を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

【0022】

上記実施形態によれば、このヌクレオチド配列は、当該分野で周知の任意の技術を使用して（例えば、レトロウイルスベクターの使用によって、又は直接注射によって、又は微小粒子（microparticle）ボンバードメント（例えば遺伝子銃）の使用によって、又は脂質若しくは細胞表面レセプター若しくはトランスフェクト剤で被覆して、又は核に侵入することによって）投与することができる。

10

【0023】

本発明は、歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状の予防、治療、管理又は緩和のための併用療法を提供し、この併用療法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント）の用量、及び予防有効量又は治療有効量の少なくとも1種の他の治療（例えば、インテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の予防薬又は治療薬）の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。一実施形態において、本発明は、歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状の予防、治療、管理又は緩和のための併用療法を提供し、この併用療法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント）の用量、及び予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストとは異なる作用機構を有する少なくとも1種の他の治療（例えば、予防薬又は治療薬）の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント）の用量、予防有効量又は治療有効量の骨代謝調節剤（例えば、ゾレドネートのようなビスホスフォネート）の用量、及び予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニスト又は骨調節剤以外の少なくとも1種の他の治療（例えば、予防薬又は治療薬）の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

20

30

【0024】

本発明は、歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント）の用量、及び予防有効量又は治療有効量の以下の予防薬又は治療薬のいずれかの用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗炎症剤（例えば、ステロイド性及びNSAID）、鎮痛剤（例えば、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）、サリチレート、麻薬、並びに非麻薬及び不安寛解剤の組み合わせ）、亜鉛、キレート化剤、抗関節炎剤（例えば、鎮痛薬、NSAID、抗リウマチ剤、糖質コルチコイド、皮膚及び粘膜の因子）、骨代謝調節剤（例えば、ビスホスフォネート、ビタミンD化合物

40

50

及びホルモン)、免疫調節剤、抗生物質、ホルモン置換療法及び/又はメタロプロテイナーゼを阻害する薬剤、プロスタグランジン産生を阻害する薬剤、分泌型ホスホリパーゼA₂を阻害する薬剤、リジンデカルボキシラーゼを阻害する薬剤、並びに歯科調製物(例えば、PERIOSTATTM錠及びリンス)。

【0025】

本発明は、無菌的な関節(例えば股関節)の弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント)の用量、及び予防有効量又は治療有効量の以下の予防薬又は治療薬のいずれかの用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む:免疫調節剤;抗生物質;抗炎症剤;ホルモン置換療法;メタロプロテイナーゼを阻害する薬剤;抗関節炎剤;鎮痛剤及び/又は骨代謝調節剤。

10

【0026】

本発明はまた、歯周疾患又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント)の用量、及び予防有効量又は治療有効量の以下の予防薬又は治療薬のいずれかの用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む:免疫調節剤;抗生物質;抗炎症剤;歯科調製物(例えば、PERIOSTATTM);抗関節炎剤及び/又は骨代謝調節剤。

20

【0027】

本発明は、ゴースム-スタウト病又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント)の用量、及び予防有効量又は治療有効量の以下の予防薬又は治療薬のいずれかの用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む:免疫調節剤(例えば、抗IL-6抗体);抗炎症剤;メタロプロテイナーゼを阻害する薬剤;抗関節炎剤及び/又は骨代謝調節剤。

30

【0028】

本発明はまた、ウィルソン病又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント)の用量、及び予防有効量又は治療有効量の以下の予防薬又は治療薬のいずれかの用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む:免疫調節剤;キレート化剤;ビタミン;酢酸亜鉛(Galzin(登録商標));抗炎症剤;抗関節炎剤及び/又は骨代謝調節剤。

【0029】

本発明は、慢性中耳炎又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント)の用量、及び予防有効量又は治療有効量の以下の予防薬又は治療薬のいずれかのうち少なくとも1種の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む:免疫調節剤;抗炎症剤;骨代謝調節剤;抗酸化剤(例えば、鼻エアロゾルによって投与されるグルタチオン、Testa,B.ら、2001、Laryngoscope 111(8):1486-9を参照のこと)、抗ウイルス剤及び/又は抗生物質。

40

【0030】

50

本発明はまた、肥大性肺性骨関節症又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント）の用量、及び予防有効量又は治療有効量の1種又は複数の以下の予防薬又は治療薬のいずれかの用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：免疫調節剤（例えば化学療法）；抗炎症剤；骨代謝調節剤、抗関節炎剤及び/又は抗生物質。

【0031】

特定の実施形態において、本発明は、関節置換の無菌的弛緩に関連する炎症又はその症状を治療、予防、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の1種又は複数の以下の予防薬又は治療薬の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗炎症剤；抗関節炎剤；免疫調節剤及び/又は抗生物質。別の特定の実施形態において、本発明は、関節置換の無菌的弛緩に関連する骨吸収（例えば、破骨細胞吸収）又はその症状を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の1種又は複数の予防薬又は治療薬（免疫調節剤；抗関節炎剤；抗炎症剤；骨代謝調節剤及び/又はメタロプロテイナーゼを阻害する薬剤）の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

10

【0032】

特定の実施形態において、本発明は、歯周疾患に関連する炎症又はその症状を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の1種又は複数の以下の予防薬又は治療薬の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗炎症剤；免疫調節剤；抗関節炎剤及び/又は抗生物質（例えば、PERIOSTATTM）。別の特定の実施形態において、本発明は、歯周疾患に関連する骨吸収（特に破骨細胞吸収）又はその症状を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の1種又は複数の以下の予防薬又は治療薬の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：免疫調節剤；抗炎症剤；骨代謝調節剤及び/又はメタロプロテイナーゼを阻害する薬剤。

20

30

【0033】

特定の実施形態において、本発明は、ゴースム - スタウト病に関連する炎症又はその症状を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の1種又は複数の以下の予防薬又は治療薬の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗炎症剤；免疫調節剤（例えば、抗IL-6抗体）及び/又は抗関節炎剤。別の特定の実施形態において、本発明は、ゴースム - スタウト病に関連する骨吸収（特に破骨細胞吸収）又はその症状を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の1種又は複数の以下の予防薬又は治療薬の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：免疫調節剤（例えば、抗IL-6抗体）；抗炎症剤；骨代謝調節剤及び/又はメタロプロテイナーゼを阻害する薬剤。

40

【0034】

特定の実施形態において、本発明は、肥大性肺性骨関節症に関連する炎症又はその症状を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の1種又は複数の以下の予防薬又は治療薬の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗炎症剤；免疫調節剤（例えば、化学療法剤）及び/又は抗関節炎剤。別の特定の実施形態において、本発明は、肥大性肺性骨関節症に関連する骨吸収（特に、破

50

骨細胞吸収)又はその症状を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の1種又は複数の以下の予防薬又は治療薬の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：免疫調節剤(例えば、化学療法剤)；抗炎症剤；骨代謝調節剤及び/又はメタロプロテインナーゼを阻害する薬剤。

【0035】

特定の実施形態において、本発明は、ウィルソン病に関連する炎症又はその症状を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の1種又は複数の以下の予防薬又は治療薬の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗炎症剤；免疫調節剤及び/又は抗関節炎剤。別の特定の実施形態において、本発明は、慢性中耳炎に関連する炎症又はその症状を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の1種又は複数の以下の予防薬又は治療薬の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗炎症剤；免疫調節剤及び/又は抗生物質。

10

【0036】

本発明は、歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント)の用量、及び予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の少なくとも1種の治療(例えば、鎮痛剤、抗関節炎剤、骨代謝調節剤、抗生物質、抗炎症剤及び免疫調節剤のような予防薬又は治療薬)を、それを必要とする被験体に投与するステップを含み、この方法において、有効量のこのインテグリン_{v₃}アンタゴニストの用量が、3日に1回、好ましくは4日に1回、5日に1回、6日に1回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回又は1ヶ月に1回投与される。本発明はまた、歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症若しくは関節置換(補綴)の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供し、この方法は以下のステップを含む：(a)予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント)の用量、及び予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の少なくとも1種の治療(例えば、予防薬又は治療薬)の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップ；並びに(b)特定の回数(例えば、1回用量、2回用量、3回用量、4回用量、5回用量、6回用量、7回用量、8回用量、9回用量、10回用量、11回用量又は12回用量)のインテグリン_{v₃}アンタゴニストの投与後の、この被験体におけるインテグリン_{v₃}アンタゴニストの血漿レベル/濃度をモニターするステップ。

20

30

40

【0037】

本発明は、歯周疾患又はその症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト(好ましくは、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント)の用量を、歯周疾患についての以下の治療のうち少なくとも1種と組み合わせるか又はそれに対する補助物として、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：CO₂レーザー治療；歯石除去；根面平滑化；歯周手術。特定の実施形態において、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の少なくとも1種の治療(例えば、鎮痛剤、抗関節炎剤、骨代謝調節剤、抗炎症剤及び歯科調製物のような予防薬又は治療薬)の用量を、

50

被験体に投与するステップをさらに含む。

【0038】

本発明は、関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXIN^{T M}又はその抗原結合フラグメント）の用量を、手術と組み合わせて、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。特定の実施形態において、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の少なくとも1種の治療（例えば、鎮痛剤、抗関節炎剤、骨代謝調節剤及び抗炎症剤のような予防薬又は治療薬）の用量を、この被験体に投与するステップをさらに含む。 10

【0039】

本発明は、肥大性肺性骨関節症又はそれに関連する症候若しくは症状を予防、治療、管理又は緩和する方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXIN^{T M}又はその抗原結合フラグメント）の用量を、手術と組み合わせて、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。特定の実施形態において、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の少なくとも1種の治療（例えば、鎮痛剤、抗関節炎剤、骨代謝調節剤及び抗炎症剤のような予防薬又は治療薬）の用量を、この被験体に投与するステップをさらに含む。 20

【0040】

インテグリン_{v₃}アンタゴニストと少なくとも1種の他の治療（例えば、インテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の少なくとも1種の予防薬又は治療薬）との組み合わせにより、いずれかの治療単独よりも良好な予防効果又は治療効果が被験体において達成される。特定の実施形態において、インテグリン_{v₃}アンタゴニストとインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の治療（例えば、予防薬又は治療薬）との組み合わせは、いずれかの治療単独よりも、歯周疾患、ゴースラム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する状態を有する被験体において、2倍、好ましくは3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍又は20倍良好な予防効果又は治療効果を達成する。他の実施形態において、インテグリン_{v₃}アンタゴニストとインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の治療（例えば、予防薬又は治療薬）との組み合わせは、いずれかの治療単独よりも、歯周疾患、ゴースラム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する状態を有する被験体において、10%、好ましくは15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、125%、150%又は200%良好な予防効果又は治療効果を達成する。他の実施形態において、インテグリン_{v₃}アンタゴニストとインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の少なくとも1種の治療（例えば、予防薬又は治療薬）との組み合わせは、歯周疾患、ゴースラム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する状態を有する被験体において、相加効果又は相乗効果よりも高い効果を有する。 30 40

【0041】

本発明の併用療法は、予防効果又は治療効果を達成するための、歯周疾患、ゴースラム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する状態の予防、治療、管理又は緩和のためにインテグリン_{v₃}アンタゴニストと組み合わせて利用されるべき治療（例えば、予防薬又は治療薬）の投薬量を低下させ得、かつ/あるいは歯周疾患、ゴースラム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する状態を有 50

する被験体へのこのような治療の投与頻度を低下させ得る。本発明の併用療法は、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する状態についての、現在の単一の薬剤治療及び/あるいは既存の併用療法の投与に関連する所望されないか又は有害な副作用を低下又は回避し、それが次いで、この治療プロトコルを用いた場合の患者のコンプライアンスを改善する。さらに、本発明の併用療法は、被験体の生活の質を改善するために、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する状態を有する被験体へのインテグリン v_3 アンタゴニストの投薬量及び/又はインテグリン v_3 アンタゴニストの投薬頻度を低下させる。

【0042】

本発明の併用療法の治療（例えば、予防薬又は治療薬）は、同時又は連続的に被験体に投与することができる。本発明の併用療法の治療（例えば、予防薬又は治療薬）は、周期的にも投与することができる。周期的治療は、これらの薬剤のうち1種に対する抵抗性の発生を低下させるため、これらの薬剤のうち1種の副作用を回避若しくは低下させるため、及び/又はこの治療の効力を改善するために、一定の時間期間にわたる第1の治療（例えば、第1の予防薬又は治療薬）の投与とその後の一定の時間期間にわたる第2の治療（例えば、第2の予防薬又は治療薬）予防薬又は治療薬の投与と、この連続的投与（すなわち周期）を反復するステップとを含む。

【0043】

本発明の併用療法の治療（例えば、予防薬又は治療薬）は、被験体に同時に投与することができる。用語「同時に」は、正確に同時の予防薬又は治療薬の投与に限定されず、むしろこれは、インテグリン v_3 アンタゴニスト及び他の薬剤が、次々と同じ時間間隔内で被験体に投与され、その結果、このインテグリン v_3 アンタゴニストが、それらが他の方法で投与された場合よりも増大した利益を提供するように、他の治療（例えば薬剤）と一緒に作用し得ることを意味する。例えば、各治療（例えば、予防薬又は治療薬）は、同時に投与することができるか又は遅れずに異なる時点で任意の順序で連続的に投与することができる。しかし、同時に投与されない場合、これらは、所望の治療効果又は予防効果を提供するように、遅れずに十分に接近して投与されるべきである。各治療（例えば、予防薬又は治療薬）は、任意の適した形態で任意の適切な経路によって別々に投与することができる。種々の実施形態において、これらの治療（例えば、予防薬又は治療薬）は、15分未満、30分未満、1時間未満間隔、約1時間間隔、約1時間～約2時間間隔、約2時間～約3時間間隔、約3時間～約4時間間隔、約4時間～約5時間間隔、約5時間～約6時間間隔、約6時間～約7時間間隔、約7時間～約8時間間隔、約8時間～約9時間間隔、約9時間～約10時間間隔、約10時間～約11時間間隔、約11時間～約12時間間隔、24時間間隔、48時間間隔、72時間間隔、又は1週間の間隔で投与される。好ましい実施形態において、2つ以上の治療（例えば、予防薬又は治療薬）は、同じ患者の来院内に投与される。

【0044】

これらの併用療法の予防薬又は治療薬は、同じ医薬組成物中で被験体に投与することができる。あるいは、これらの併用療法の予防薬又は治療薬は、別個の医薬組成物中で被験体に同時に投与することができる。これらの予防薬又は治療薬は、同じ投与経路又は異なる投与経路によって被験体に投与することができる。

【0045】

本発明は、インテグリン v_3 アンタゴニスト及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。本発明は、インテグリン v_3 アンタゴニスト以外の予防薬又は治療薬を含む医薬組成物の使用を包含する。本発明は、インテグリン v_3 アンタゴニスト及びインテグリン v_3 アンタゴニスト以外の少なくとも1種の治療（例えば、鎮痛剤、抗関節炎剤、骨代謝調節剤、抗炎症剤又は歯科調製物のような予防薬又は治療薬）を含む医薬組成物を提供する。本発明はまた、インテグリン v_3 アンタゴニスト、少なくとも1種の骨代謝調節剤（例えば、ゾレドロネートのようなビスホスフォネート）、

10

20

30

40

50

インテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の少なくとも1種の予防薬又は治療薬、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0046】

一実施形態において、この医薬組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）をコードする核酸配列を含むヌクレオチド配列を含む。別の実施形態において、この医薬組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）をコードする核酸配列を含むヌクレオチド配列、及びインテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の予防薬又は治療薬をコードする核酸配列を含むヌクレオチド配列を含む。

10

【0047】

特定の実施形態において、医薬組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）、少なくとも1種の鎮痛剤及び薬学的に許容される担体を含み、ここでこの鎮痛剤は、インテグリン ν_3 アンタゴニストではない。別の実施形態において、医薬組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）、少なくとも1種の抗関節炎剤及び薬学的に許容される担体を含み、ここでこの抗関節炎剤は、インテグリン ν_3 アンタゴニストではない。別の実施形態において、医薬組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）、少なくとも1種の骨代謝調節剤及び薬学的に許容される担体を含み、ここでこの骨代謝調節剤は、インテグリン ν_3 アンタゴニストではない。

20

【0048】

特定の実施形態において、医薬組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）、少なくとも1種の抗炎症剤及び薬学的に許容される担体を含み、ここでこの抗炎症剤は、インテグリン ν_3 アンタゴニストではない。別の実施形態において、医薬組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）、少なくとも1種の歯科調製物及び薬学的に許容される担体を含み、ここでこの歯科調製物は、インテグリン ν_3 アンタゴニストではない。別の実施形態において、医薬組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）、少なくとも1種の抗生物質及び薬学的に許容される担体を含む。別の実施形態において、医薬組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）、少なくとも1種の免疫調節剤（例えば、化学療法剤又は化学療法剤以外の免疫調節剤）及び薬学的に許容される担体を含む。

30

40

【0049】

本発明は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント）及び/又はインテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の少なくとも1種の予防薬若しくは治療薬の被験体への投与のための徐放性製剤を包含する。この徐放性製剤は、被験体へのこのような薬剤の投薬量及び/又は投与頻度を低下させる。

50

【0050】

本発明の医薬組成物は、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状の予防、治療、管理又は緩和のために本発明の方法に従って使用することができる。好ましくは、本発明の医薬組成物は滅菌であり、かつ歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状を有する被験体への特定の投与方法のために適した形態である。

【0051】

本明細書中に記載される組成物及び方法は、歯周疾患（歯肉炎、歯周炎及び歯周症を含むがこれらに限定されない）の予防、治療、管理又は緩和のために有用である。本明細書中に記載される組成物及び方法は、関節置換又は骨置換（例えば、股関節又は膝の置換）の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状（骨溶解（特に補綴周囲の骨溶解）、破骨細胞生成、骨粗鬆症、関節炎及び異形成を含むがこれらに限定されない）の予防、治療、管理又は緩和のために有用である。特に、本明細書中に記載される組成物及び方法は、炎症性骨溶解に関連する症状、異常な骨吸収を特徴とする他の障害又は骨喪失を特徴とする障害（例えば骨粗鬆症）の予防、治療、管理又は緩和のために有用である。

【0052】

本明細書中に記載される組成物及び方法は、慢性中耳炎又はそれに関連する症状若しくは症候の予防、治療、管理又は緩和のために有用である。本明細書中に記載される組成物及び方法は、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病若しくは肥大性肺性骨関節症（HPOA）又はそれに関連する症状若しくは症候の予防、治療、管理又は緩和のために有用である。

【0053】

被験体における歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する状態の進行、寛解又は停滞は、インテグリン ν_3 の発現を測定又は検出するためにインテグリン ν_3 アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント）を利用してモニター又は評価することができる。歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する状態の程度を測定、モニター及び評価するための他の技術は、インテグリン ν_3 アンタゴニストを使用してインテグリン ν_3 の発現を測定又は検出するための方法と組み合わせて使用することができる。歯周疾患の程度を測定、モニター及び評価するための技術には以下が含まれるがこれらに限定されない：歯周骨及び付着の喪失を、特にデジタルサブトラクション放射線医学によって測定すること、歯肉の炎症及び出血の程度、抵抗を感じる地点までのポケットの探査深さ、歯の固定された地点（通常、セメント質 - エナメル質境）から測定された歯周靭帯の臨床的付着の喪失、X線によって測定されるような隣接歯槽骨の喪失並びに歯垢蓄積を測定すること。関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する状態の進行又は寛解を測定する当該分野で公知の現在の方法には以下が含まれるがこれらに限定されない：骨再構成の測定、骨溶解、線形 / 体積測定磨耗、Harris股関節スコア、Merle d'Aubign及び Postelの股関節スコア、McMaster-Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire(MACTAR)、Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index(WOMAC)、マイクロコンピュータ断層撮影分析により *in vivo* で骨体積を測定すること、並びに骨組織形態計測分析。

【0054】

本発明は、包装材料及びこの包装材料内に含まれた被験体への投与に適した形態の本発明の医薬組成物を含む製品を提供する。特に、本発明は、包装材料及びこの包装材料内に含まれたヒトへの投与に適した形態の医薬組成物を含む製品を提供し、ここでこの医薬組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト及び薬学的に許容される担体を含む。本発明はまた、包装材料及びこの包装材料内に含まれたヒトへの投与に適した形態の2つの医

10

20

30

40

50

薬組成物を含む製品を提供し、ここでその第1の医薬組成物はインテグリン_{v₃}アンタゴニスト及び薬学的に許容される担体を含み、第2の医薬組成物はインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の予防薬又は治療薬及び薬学的に許容される担体を含む。本発明はまた、包装材料及びこの包装材料内に含まれた被験体への投与に適した形態の本発明の医薬組成物を含む製品を提供し、ここでこの医薬組成物は、インテグリン_{v₃}アンタゴニスト（好ましくは、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント、最も好ましくはVITAXINTM又はその抗原結合フラグメント）、インテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の少なくとも1種の予防薬又は治療薬及び薬学的に許容される担体を含む。本発明の製品は、医薬組成物の使用又は投与に関する指示書、あるいは問題の疾患又は障害を適切に予防、治療、管理又は緩和するためにはどうするかについて医師、技術者又は患者にアドバイスする他の情報資料を含み得る。

【0055】

3.1 用語

本明細書に使用される、タンパク質性薬剤（例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド及び抗体）に関する用語「類似体」は、第2のタンパク質性薬剤と類似した又は同じ機能を保持する（しかし必ずしも第2のタンパク質性薬剤と類似した又は同じアミノ酸配列を含むのでない）タンパク質性薬剤又は第2のタンパク質性薬剤と類似した又は同じ構造を保持するタンパク質性薬剤を意味する。類似したアミノ酸配列を有するタンパク質性薬剤は、次の3つの条件：（a）タンパク質性薬剤が第2のタンパク質性薬剤のアミノ酸配列と、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%又は少なくとも99%の同一性を有するアミノ酸配列を有すること；（b）タンパク質性薬剤が、第2のタンパク質性薬剤の少なくとも5個の連続アミノ酸残基、少なくとも10個の連続アミノ酸残基、少なくとも15個の連続アミノ酸残基、少なくとも20個の連続アミノ酸残基、少なくとも25個の連続アミノ酸残基、少なくとも40個の連続アミノ酸残基、少なくとも50個の連続アミノ酸残基、少なくとも60個の連続アミノ酸残基、少なくとも70個の連続アミノ酸残基、少なくとも80個の連続アミノ酸残基、少なくとも90個の連続アミノ酸残基、少なくとも100個の連続アミノ酸残基、少なくとも125個の連続アミノ酸残基、又は少なくとも150個の連続アミノ酸残基をコードするヌクレオチド配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列によりコードされること；及び（c）タンパク質性薬剤が第2のタンパク質性薬剤をコードするヌクレオチド配列と少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%又は少なくとも99%の同一性を有するヌクレオチド配列によりコードされることのうち少なくとも1つの条件を満たす第2のタンパク質性薬剤を意味する。第2のタンパク質性薬剤と類似した又は同じ構造を保有するタンパク質性薬剤は、第2のタンパク質性薬剤と類似した二次、三次又は四次構造をもつタンパク質性薬剤を意味する。タンパク質性薬剤の構造は当業者に公知の方法により決定することができ、かかる方法として、限定されるものでないが、ペプチドのアミノ酸配列決定、X線結晶学、核磁気共鳴、円偏光二色性、及び結晶学的電子顕微鏡が挙げられる。

【0056】

2つのアミノ酸配列又は2つの核酸配列の同一性パーセントを決定するには、最適な比較のために配列同士をアラインメントする（例えば、第2のアミノ酸又は核酸配列との最適なアラインメントのために第1のアミノ酸又は核酸配列の配列中にギャップを導入することができる）。その後、対応するアミノ酸位置又はヌクレオチド位置のアミノ酸残基又はヌクレオチドを比較する。第1の配列のある位置が第2の配列の対応する位置と同じアミノ酸残基又はヌクレオチドで占められている場合、それらの分子はその位置で同一となる。2つの配列間の同一性パーセントは、それらの配列が共有する同一位置の数の関数で

ある（すなわち、同一性% = 重なり合う同一位置の数 / 位置の総数 × 100%）。ある実施形態では、2つの配列が同じ長さである。

【0057】

2つの配列間の同一性パーセントはまた、数学的アルゴリズムを使っても決定することができる。2つの配列の比較に利用される数学的アルゴリズムの好適な非限定的な例は、Karlin及びAltschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87: 2264-2268に記載され、Karlin及びAltschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 5873-5877において改変されたアルゴリズムである。そのようなアルゴリズムは、Altschulら, 1990, J. Mol. Biol. 215: 403に記載のNBLAST及びXBLASTプログラムに組み込まれている。BLASTヌクレオチド検索を、NBLASTヌクレオチドプログラムパラメーターセット（例えば、スコア = 100、ワード長 = 12）を用いて行うことにより、本発明の核酸分子と相同なヌクレオチド配列を得ることができる。BLASTタンパク質検索を、XBLASTプログラムパラメーターセット（例えば、スコア = 50、ワード長 = 3）を用いて行うことにより、本発明のタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較の目的でギャップを挿入したアラインメントを得るためには、Gapped BLASTをAltschulら, 1997, Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402に記載のように使用する。あるいはまた、PSI-BLASTを用いて、分子間の遠い関係を検出する反復検索を行うこともできる（同上）。BLAST、Gapped BLAST、及びPSI-BLASTプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、XBLAST及びNBLAST）のデフォルトパラメーターを使用してもよい（例えば、NCBIウェブサイトを参照のこと）。配列比較に利用される数学的アルゴリズムの別の好ましい非限定的な例は、Myers及びMiller, 1988, CABIOS 4:11-17に記載のアルゴリズムである。そのようなアルゴリズムは、GCG配列アラインメントソフトウェアパッケージの一部であるALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれている。アミノ酸配列の比較のためにALIGNプログラムを利用する場合は、PAM120加重残基表（weight residue table）、ギャップ長ペナルティー12、及びギャップペナルティー4を使用してもよい。

10

20

【0058】

2つの配列間の同一性パーセントは、上述したものと類似の技法を用いて、ギャップを挿入して又は挿入しないで決定することができる。同一性パーセントを計算するには、典型的には、正確な一致（マッチ）だけを数える。

30

【0059】

本明細書中で用いる、非タンパク質性類似体に関する用語「類似体」は、第1の有機若しくは無機分子と類似した又は同じ機能を有し、かつ第1の有機若しくは無機分子と構造上類似している第2の有機若しくは無機分子を意味する。

【0060】

本明細書中で用いる用語「アンタゴニスト（拮抗薬）」は、別の分子の機能、活性及び/又は発現を遮断し、阻害し、低減し、又は中和する任意のタンパク質、ポリペプチド、ペプチド、ペプチド擬似体、糖タンパク質、抗体、抗体フラグメント、炭水化物、核酸、有機分子、無機分子、大分子、又は小分子を意味する。様々な実施形態において、拮抗薬は、別の分子の機能、活性及び/又は発現を、リン酸緩衝溶液（PBS）のような対照と比較して、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%低減する。

40

【0061】

本明細書中で用いる用語「抗インテグリン_{v₃}抗体」及び「インテグリン_{v₃}抗体」とは、セクション4.1.1に記載の抗体を意味する。

【0062】

本明細書中で用いる用語「抗体」は、モノクローナル抗体、多重特異性抗体、ヒト抗体

50

、ヒト化抗体、ラクダ化抗体、キメラ抗体、一本鎖Fv (s c F v)、1本鎖抗体、Fabフラグメント、F (a b ') フラグメント、ジスルフィド連結Fv (s d F v)、及び抗イデオタイプ (抗 I d) 抗体 (例えば、本発明の抗体に対する抗 I d 抗体を含む)、並びに前記抗体のエピトープ結合フラグメントを意味する。特に、抗体は免疫グロブリン分子及び免疫グロブリン分子の免疫学的に活性なフラグメント (すなわち、抗原結合部位を含む分子) を含む。免疫グロブリン分子はいずれのタイプ (例えば、I g G、I g E、I g M、I g D、I g A 及び I g Y)、クラス (例えば、I g G₁、I g G₂、I g G₃、I g G₄、I g A₁ 及び I g A₂) 又はサブクラスのものであってもよい。

【0063】

本明細書中で用いる、タンパク質性薬剤 (例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド及び抗体) に関する用語「誘導体」は、アミノ酸残基の置換、欠失及び/又は付加の導入により改変されたアミノ酸配列を含むタンパク質性薬剤を意味する。本明細書中で用いる用語「誘導体」はまた、任意のタイプの分子のタンパク質性薬剤との共有結合により修飾されたタンパク質性薬剤も意味する。例えば、限定されるものでないが、抗体は、グリコシル化、アセチル化、ペグ (P E G) 化、リン酸化、アミド化、誘導体化 (公知の保護基/ブロック基による)、タンパク質加水分解による切断、細胞性リガンド又は他のタンパク質との結合などによって修飾することができる。タンパク質性薬剤の誘導体は当業者に公知の技法を用いて化学的修飾により調製することができ、例えば、限定されるものでないが、特定の化学的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝的合成などが含まれる。さらに、タンパク質性薬剤の誘導体は1個以上の非古典的アミノ酸を含んでいてもよい。タンパク質性薬剤の誘導体はそれが誘導された元来のタンパク質性薬剤と類似の又は同一の機能を保持している。

【0064】

本明細書中で用いられる、非タンパク質性誘導体に関する用語「誘導体」は、第1の有機又は無機分子の構造に基づいて形成された第2の有機又は無機分子を意味する。有機分子の誘導体には、限定されるものでないが、例えば、ヒドロキシル、メチル、エチル、カルボキシル又はアミノ基の付加又は欠失により修飾された分子が含まれる。有機分子はまた、エステル化、アルキル化及び/又はリン酸化されていてもよい。

【0065】

本明細書中で用いられる用語「障害」又は「疾患」は互換的に用いられ、被験体の状態を意味する。特に「歯周疾患」という用語は、「歯周障害」と互換的に用いられる。

【0066】

本明細書中で用いる用語「有効量」は、疾患若しくは障害 (例えば、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状) 又はその症候の進行、重篤度及び/又は期間を低減するか又は改善し、疾患若しくは障害 (例えば、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状) の再発を防止し、疾患若しくは障害 (例えば、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状) に関連する症候群の発症又は発達を防止し、あるいは別の治療の予防効果又は治療効果を増大するために十分な治療薬の量を意味する。疾患若しくは障害 (例えば、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状) を診断又は検出することに関して、インテグリン ν_3 アンタゴニストの「有効量」は、インテグリン ν_3 の発現を検出するために有効な量である。

【0067】

本明細書中で用いる用語「エピトープ」は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトの体内で抗原性又は免疫原活性を有するポリペプチド又はタンパク質の断片を意味する。免疫原活性を有するエピトープは、動物の体内で抗体応答を引き出すポリペプチド又はタンパク質のフラグメントである。抗原活性のあるエピトープは、当業者に公知の方

法（例えば、イムノアッセイ）で測定したとき、抗体が免疫特異的に結合するポリペプチド又はタンパク質の断片である。抗原性エピトープは必ずしも免疫原性である必要はない。

【0068】

本明細書中に用いる用語「断片（フラグメント）」は、別のポリペプチド又はタンパク質（抗体）のアミノ酸配列の少なくとも5個の連続アミノ酸残基、少なくとも10個の連続アミノ酸残基、少なくとも15個の連続アミノ酸残基、少なくとも20個の連続アミノ酸残基、少なくとも25個の連続アミノ酸残基、少なくとも40個の連続アミノ酸残基、少なくとも50個の連続アミノ酸残基、少なくとも60個の連続アミノ酸残基、少なくとも70個の連続アミノ酸残基、少なくとも80個の連続アミノ酸残基、少なくとも90個の連続アミノ酸残基、少なくとも100個の連続アミノ酸残基、少なくとも125個の連続アミノ酸残基、少なくとも150個の連続アミノ酸残基、少なくとも175個の連続アミノ酸残基、少なくとも200個の連続アミノ酸残基、又は少なくとも250個の連続アミノ酸残基のアミノ酸配列を含むペプチド又はポリペプチドを意味する。特定の実施形態においては、ポリペプチド又はタンパク質の断片はそのポリペプチド又はタンパク質の機能を少なくとも1つ保持する。別の実施形態において、ポリペプチドの断片は、第2の異なるポリペプチド又はタンパク質の2つ、3つ又はそれ以上の機能を保持する。好ましくは、抗体のフラグメントは、インテグリン v_3 に免疫特異的に結合する能力を保持する。

10

【0069】

本明細書中で用いる用語「融合タンパク質」は、第1のタンパク質、ポリペプチド又はその機能性断片、類似体若しくは誘導体のアミノ酸配列と異種タンパク質又はポリペプチド（すなわち、第1のタンパク質、ポリペプチド又はその機能性断片、類似体若しくは誘導体と天然には結合していない異なる第2のタンパク質、ポリペプチド又はその断片、類似体若しくは誘導体）のアミノ酸配列を含むポリペプチド又はタンパク質を意味する。一実施形態においては、融合タンパク質は異種タンパク質、ポリペプチド又はペプチドと融合した予防薬若しくは治療薬を含むものであってもよい。この実施形態によると、異種タンパク質、ポリペプチド又はペプチドは、予防薬若しくは治療薬の異なるタイプであってもなくてもよい。好ましい実施形態において、融合タンパク質は、異種タンパク質、ポリペプチド、又はペプチドと融合する前の元のタンパク質、ポリペプチド又はペプチドの活性と比較して改善された活性を有する又は保持する。

20

30

【0070】

本明細書中で用いる用語「宿主細胞」は、ある核酸分子を用いてトランスフェクト又は形質転換された被験細胞及びかかる細胞の子孫又は潜在的子孫を意味する。かかる細胞の子孫は、後の世代で起こりうる突然変異若しくは環境上の影響のため、あるいは核酸分子の宿主細胞ゲノムへの組込みのため、核酸分子を用いてトランスフェクトされた親細胞と同一でなくてもよい。

【0071】

本明細書中で用いる「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」は、お互いに少なくとも30%（好ましくは35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、又は98%）同一性を有するヌクレオチド配列同士が、典型的にはお互いとハイブリダイズしたまま残る、ハイブリダイゼーション及び洗浄の条件を記載する。そのようなストリンジェントな条件は当業者に公知であり、「Current Protocols in Molecular Biology」, John Wiley & Sons, N. Y. (1989), 6.3.1-6.3.6に見出すことができる。一般的に、ストリンジェントな条件は、特定のイオン強度pHとして特異的配列についての熱融解点（ T_m ）よりも約5～10低くなるように選択される。Tは、（特定のイオン強度、pH及び核酸濃度の条件下で）標的に対して相補的なプローブの50%が平衡状態で標的配列とハイブリダイズする温度である（標的配列が過剰に存在するため、その T_m では、プローブの50%が平衡状態で占有される）。ストリンジェントな条件とは、塩濃度が約1.0M未満のナトリウムイオンであり、典型的にはpH7.0

40

50

～ 8.3において約0.01～1.0Mナトリウムイオン濃度（又は他の塩）であり、温度が、短いプローブ（例えば10～50ヌクレオチド）の場合には少なくとも約30、長いプローブ（例えば50ヌクレオチド以上）の場合には少なくとも約60の条件である。ストリンジェントな条件はまた、例えばホルムアミドなどの脱安定化剤の添加により達成しうる。選択的又は特異的ハイブリダイゼーションについては、陽性シグナルは、バックグラウンドハイブリダイゼーションの少なくとも2倍、好ましくは10倍である。

【0072】

一つの非限定的な例では、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、6×塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム（SSC）中の約45でのハイブリダイゼーション、続いて、0.1×SSC、0.2%SDS中の約68での1回以上の洗浄からなる。好ましい非限定的な例では、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、6×SSC中の約45でのハイブリダイゼーション、続いて、0.2×SSC、0.1%SDS中の約50～65での1回以上の洗浄（すなわち、50、55、60又は65での1回以上の洗浄）からなる。本発明の核酸は、これらの条件下で、A又はTヌクレオチドだけから構成されるヌクレオチド配列と専らハイブリダイズする核酸分子を含まないことが判る。

10

【0073】

本明細書中で用いる「免疫調節薬」なる用語及びその複数形、「免疫調節剤」又は「イミュノモジュラント」を含むがそれに限らない変形語は、宿主の免疫系を調節する薬剤（作用薬）をさす。特定の実施形態において、免疫調節薬は被験体の免疫応答の一態様をソフトさせる薬剤である。ある実施形態において、免疫調節薬は被験体の免疫系を抑制又は低下させる薬剤（すなわち免疫抑制薬）である。他の特定の実施形態では、免疫調節薬は被験体の免疫系を活性化又は上昇させる薬剤（すなわち免疫刺激薬）である。本発明によれば、本発明の併用療法で用いる免疫調節薬にはインテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体が含まれない。免疫調節薬としては、限定するものではないが、小分子、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、核酸（例えば、限定するものではないがアンチセンスヌクレオチド配列、トリプルヘリックス、及び生物学的に活性なタンパク質、ポリペプチド又はペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むDNA及びRNAヌクレオチド）、抗体、合成若しくは天然の無機分子、擬似薬剤、及び合成若しくは天然の有機分子が挙げられる。

20

30

【0074】

本明細書中で用いる用語「抗原と免疫特異的に結合する」及び類似の用語は、ある抗原又は断片と特異的に結合するが、他の抗原と特異的に結合しないペプチド、ポリペプチド、タンパク質、融合タンパク質、及び抗体若しくはそのフラグメントを意味する。抗原と免疫特異的に結合するペプチド、ポリペプチド、タンパク質、融合タンパク質又は抗体は、例えば、イムノアッセイ、BIAcore、又は当技術分野で公知の他のアッセイで測定したとき、他のペプチド、ポリペプチド、タンパク質、融合タンパク質又は抗体とより低い親和性で結合しうる。抗原と免疫特異的に結合する抗体又はフラグメントは、関連する抗原と交差反応しうる。好ましくは、抗原と免疫特異的に結合する抗体又はフラグメントは他の抗原と交差反応しない。

40

【0075】

本明細書中で用いる用語「インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する」及び類似の用語は、インテグリン_{v₃}又はその断片と特異的に結合するが、他のポリペプチドと特異的に結合しないペプチド、ポリペプチド、タンパク質、融合タンパク質及び抗体又はそのフラグメントを意味する。インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合するペプチド、ポリペプチド、タンパク質、融合タンパク質、抗体又はそのフラグメントは、例えば、イムノアッセイ、BIAcore、又は当技術分野で公知の他のアッセイで測定したとき、より低い親和性で他のペプチド、ポリペプチド、タンパク質、融合タンパク質、抗体又はそのフラグメントと結合してもよい。インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体又はフラグメントは、関連する抗原と交差反応してもよい。好ましくは、インテグリン

50

v₃ 又はその断片と免疫特異的に結合する抗体又はフラグメントは、他の抗原と交差反応しない。インテグリン v₃ と免疫特異的に結合する抗体又はフラグメントは、例えば、イムノアッセイ、B I A c o r e、又は当技術分野で公知の他の技法を用いて同定することができる。或る抗体又はそのフラグメントが、ラジオイムノアッセイ (R I A) や酵素結合イムノソルベントアッセイ (E L I S A) などの実験手法を用いて測定したとき、他のどのような交差反応性の抗原と結合するより高い親和性でインテグリン v₃ と結合するとき、その抗体又はフラグメントはインテグリン v₃ と特異的に結合することになる。例えば、抗体特異性に関する考察については、Paul編, 1989, 「基礎免疫学 (Fundamental Immunology)」 Second Edition, Raven Press, New York, pp.332-336を参照。一実施形態において、融合タンパク質であるインテグリン v₃ と免疫特異的に結合する抗体は、インテグリン v₃ である該融合タンパク質の一部と特異的に結合する。

【0076】

本明細書中で用いる用語「併用して」又は「組合せて」は2種以上の治療（例えば2種以上の予防薬及び/又は治療薬）を使用することを意味する。用語「併用して」又は「組合せて」の使用は、疾患又は障害（例えば、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状）を有する被験体に治療（予防薬及び/又は治療薬）を投与する順序を制限するものでない。第1の治療（例えば予防薬若しくは治療薬）を第2の治療（例えば、第2の予防薬若しくは治療薬）の投与前（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間前）に、投与と同時に、又は投与後（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間後）に、疾患又は障害（例えば、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状）を有する被験体に投与することができる。

【0077】

本明細書中で用いる「インテグリン v₃」なる用語は、インテグリン v₃ のヘテロ二量体、その類似体、誘導体若しくは断片、又はインテグリン v₃、その類似体、誘導体又は断片を含む融合タンパク質をいう。インテグリン v₃ はいかなる種由来のものであっても良い。インテグリン v₃ のヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列は、文献中又は公共のデータベースに見出すことができ、あるいはヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列は、当業者に公知のクローニング及び配列決定技術を用いて決定することができる。例えば、ヒトインテグリン v₃ のヌクレオチド配列は、GenBankデータベース中に見つけることができる（例えば v₃ について登録番号No. NM_002210、₃ について登録番号No. L28832を参照のこと）。ヒト v₃ のアミノ酸配列はGenBankデータベース中に見つけることができる（例えば v₃ について登録番号No. AAA61631、₃ について登録番号No. S44360を参照のこと）。好ましい実施形態において、インテグリン v₃ はヒトインテグリン v₃、その類似体、誘導体又は断片である。

【0078】

好ましい実施形態において、インテグリン v₃ はヒトインテグリン v₃、その類似体、誘導体又は断片である。

【0079】

タンパク質性薬剤（例えば、ペプチド、ポリペプチド、融合タンパク質、又は抗体）に関して本明細書中で用いる用語「単離された」は、それが由来する細胞又は組織源からの細胞性物質又は混入タンパク質を実質的に含まないか、それが化学合成されたものであるときは化学前駆体又は他の化学物質を実質的に含まないタンパク質性薬剤（ペプチド、ポ

リペプチド、融合タンパク質、又は抗体)を意味する。用語「細胞性物質を実質的に含まない」は、タンパク質性薬剤(ペプチド、ポリペプチド、融合タンパク質、又は抗体)が細胞から単離されるか又は組換えで生産されたものであって、細胞の細胞成分から分離されているタンパク質性薬剤(ペプチド、ポリペプチド、融合タンパク質、又は抗体)の調製物を意味する。従って、細胞性物質を実質的に含まないタンパク質性薬剤(ペプチド、ポリペプチド、融合タンパク質、又は抗体)は、約30%、20%、10%又は5%(乾燥重量基準)未満の量の異種タンパク質(本明細書では「混入タンパク質」ともいう)を含有するタンパク質性薬剤(ペプチド、ポリペプチド、融合タンパク質、又は抗体)の調製物を含む。タンパク質性薬剤(ペプチド、ポリペプチド、融合タンパク質、又は抗体)が組換えにより生産されたものであるときは、培地をも実質的に含まないことが好ましく、すなわち、培地はタンパク質調製物の体積の約20%、10%又は5%未満となるようにする。タンパク質性薬剤が化学合成により調製されたものであるときは、化学前駆体又は他の化学物質を実質的に含まないことが好ましく、例えばペプチド、ポリペプチド、融合タンパク質、又は抗体の合成に伴う化学前駆体又は他の化学物質から分離される。したがって、そのようなタンパク質性薬剤(ペプチド、ポリペプチド、融合タンパク質、又は抗体)の調製物は、約30%、20%、10%又は5%(乾燥重量基準)未満の化学前駆体又は目的のタンパク質性薬剤(ペプチド、ポリペプチド、融合タンパク質、又は抗体)以外の化合物を含有する。好ましい実施形態においては、本発明の抗体が単離される。

10

【0080】

核酸分子に関して本明細書中で用いる用語「単離された」は、その核酸分子の天然源中に存在する他の核酸分子から分離されている核酸分子を意味する。さらに、cDNA分子のような「単離された」核酸分子は、組換え法により生産された場合には他の細胞性物質若しくは培地を実質的に含まず、また、化学的に合成された場合には化学前駆体若しくは他の化学物質を実質的に含まない。好ましい実施形態においては、本発明の抗体をコードする核酸分子が単離される。

20

【0081】

タンパク質性薬剤又は核酸以外の有機又は無機分子(小分子又は高分子のいずれも)に関して本明細書中で用いる用語「単離された」は、異なる有機又は無機分子を実質的に含まない有機又は無機分子を意味する。好ましくは、有機又は無機分子は、第2の異なる有機又は無機分子を60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は99%含まないものである。好ましい実施形態において、有機又は無機分子は単離されている。

30

【0082】

本明細書中で用いる用語「管理する」及び「管理」は、被験体に、疾患の治癒をもたらさない治療(例えば、予防薬若しくは治療薬)から引き出す有益な効果を意味する。ある特定の実施形態において、被験体は疾患の進行又は悪化を防止するために、疾患を「管理する」ための1種以上の治療(例えば、予防薬若しくは治療薬)を投与される。

【0083】

本明細書中で用いる用語「非応答性」及び「不応性」は、疾患又は障害(例えば、歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状)のための現在利用可能な治療(予防薬若しくは治療薬)であって、臨床上、疾患又は障害(例えば、歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状)に関連する1以上の症候を緩和するのに十分でない上記予防薬若しくは治療薬を用いて治療された患者を意味する。典型的には、そのような患者は重症の持続的活動性の疾患を患っており、疾患又は障害に関連する症候又はその症状を改善するために更なる治療を必要とする。

40

【0084】

本明細書中で用いる「予防する」及び「予防」なる用語は、治療(例えば予防薬)の投与、併用療法(例えば予防薬又は治療薬の併用)の投与により結果的に生じる、被験体に

50

おける疾患又は障害（例えば、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状）又はその症候の発達、再発又は発症の防止を意味する。

【0085】

本明細書中で用いる「予防薬」なる用語は、疾患又は障害（例えば、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状）の予防に使用されるあらゆる薬剤をさす。特定の実施形態において、「予防薬」なる用語はインテグリン_{v₃}に特異的に結合する抗体をさす。特定の他の実施形態では、「予防薬」なる用語はインテグリン_{v₃}アンタゴニストを意味しない。また別の実施形態において、「予防薬」なる用語は、インテグリン_{v₃}アンタゴニスト及びインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の薬剤をいう。好ましくは、予防薬は疾患又は障害（例えば、関節置換の無菌的弛緩若しくはこれに関連する症状、又は歯周疾患）の開始、発達、進行及び/又は重篤度を防止したり遅らせたりするために、有用であることが知られているか、使用されていたか、あるいは現在使用されている薬剤である。予防薬は、*in vitro*及び/又は*in vivo*で有する1以上の効果に基づいて異なる薬剤として同定される。

10

【0086】

本明細書中で用いる「予防有効量」とは、疾患又は障害（例えば、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状）又はその症候の発達、再発又は発症を防止するのに、あるいは別の治療（例えば別の予防薬又は治療薬）の予防効果を増大又は改善するのに十分な治療（例えば予防薬）の量のことである。薬剤の予防有効量の好適な投与量の例は、下記のセクション4.5.2に記載する。

20

【0087】

本明細書中で用いる「予防プロトコル」とは、少なくとも1つの予防薬の投与量とタイミングの投薬方法（*regimen*）を意味する。

【0088】

本明細書中で用いる「プロトコル」には投薬スケジュール及び投薬方法が含まれる。ここにおいてプロトコルは使用方法のことであり、予防及び治療上のプロトコルを含む。

【0089】

本明細書中で用いる「副作用」とは、予防薬若しくは治療薬の望ましくない不利な作用を包含する。不利な作用は常に望まれていないが、望まれない作用が必ずしも不利とは限らない。予防薬若しくは治療薬からの不利な作用は有害であったり、不快であったり、危険であったりする。

30

【0090】

本明細書中で用いる「小分子」及び類似の用語は、限定されるものでないが、約10,000グラム/モルより小さい分子量を有するペプチド、ペプチド擬似体、アミノ酸、アミノ酸類似体、ポリヌクレオチド、ポリヌクレオチド類似体、ヌクレオチド、ヌクレオチド類似体、有機又は無機化合物（すなわち、ヘテロ有機及び有機金属化合物を含む）、約5,000グラム/モルより小さい分子量を有する有機又は無機化合物、約1,000グラム/モルより小さい分子量を有する有機又は無機化合物、並びにかかる化合物の塩、エステル、及びその他の製薬上許容される形態を包含する。

40

【0091】

本明細書では用語「被験体」及び「患者」は相互交換可能に用いられる。本明細書中で用いる「被験体」は、動物、好ましくは、限定されるものでないが、非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラット、及びマウス）及び霊長類（例えば、チンパンジー、マカクザルのようなサル及びヒト）を含む哺乳動物、そしてより好ましくはヒトを意味する。一実施形態において、被験体は、家畜動物（例えば、ウマ、ブタ、又はウシ）、ペット（例えば、ネコ、イヌ又はモルモット）、又は実験動物（マウス又はラット）であ

50

る。別の実施形態において、被験体は、哺乳動物、好ましくは、関節置換の無菌的弛緩を有する又はそれに関連する症状を有するヒトである。別の実施形態においては、被験体は、哺乳動物、好ましくは臀部若しくは膝置換の無菌的弛緩を有する又はそれに関連する症状を有するヒトである。別の実施形態において、被験体は、哺乳動物、好ましくは歯周疾患を有するヒトである。別の実施形態において、被験体は、哺乳動物、好ましくは歯周疾患を発症するリスクの高いヒト、例えば、喫煙者、公衆衛生が不良な被験体)、特定のグラム陰性細菌(例えば、ポルフィロモナス・ギンギバリス、プレボテラ・インテルネディア、バクテリオイデス・ホルシタス、トレポネマ・デンティコラ、及びアクチノバチルス・アクチノマイセテコミタンス)の存在が増大した被験体、歯肉過剰及び炎症となりうる特定の処方薬、例えば抗癩癩薬(例:フェニトイン(DILANTINTM))、移植患者における免疫抑制療法に使用する薬剤(例:シクロスポリン)、及び心疾患に用いられる種々のカルシウムチャネル遮断薬などを摂取する被験体である。別の実施形態において、被験体は、哺乳動物、好ましくはゴースタウト病を有するヒトである。別の実施形態において、被験体は哺乳動物、好ましくはウィルソン病を有するヒトである。別の実施形態において、被験体は哺乳動物、好ましくは慢性中耳炎を有するヒトである。別の実施形態において、被験体は哺乳動物、好ましくは肥大性肺性骨関節症を有するヒトである。

10

【0092】

本明細書中で用いる用語「相乗作用」は、2以上の単一薬剤の相加作用よりも効果的である治療の組み合わせ(例えば、予防薬若しくは治療薬の組合せ)を意味する。治療(例えば、予防薬若しくは治療薬)の組合せの相乗作用により、少なくとも1つの薬剤の投与量を少なくすることができ、並びに/あるいは疾患又は障害(例えば、歯周疾患、ゴースタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状)を有する被験体への上記治療(例えば薬剤)の投与回数を減らすことが可能である。治療(予防薬若しくは治療薬)の投与量を少なくし、かつ/又は上記治療(例えば薬剤)の投与回数を減らすことができるということは、治療(例えば薬剤)の被験体への投与に伴う毒性を減らし、しかも疾患又は障害(例えば、歯周疾患、ゴースタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状)の予防、治療、管理又は改善における上記薬剤の効力を低下させることができない。その上、相乗作用により、疾患又は障害(例えば、歯周疾患、ゴースタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状)の予防、治療、管理又は改善における治療(例えば薬剤)の効力を改善することができる。最後に、治療(例えば、予防薬若しくは治療薬)の組み合わせの相乗作用により、単一療法の使用に伴う有害な又は望ましくない副作用を回避し又は軽減することができる。

20

30

【0093】

本明細書中で用いる「治療薬」とは、疾患又は障害(例えば、歯周疾患、ゴースタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状)又はその症候の治療、管理又は改善(緩和)に使用することができる薬剤を意味する。特定の実施形態において、「治療薬」という用語はインテグリン_{v₃}アンタゴニストを指す。特定の他の実施形態では、「治療薬」という用語はインテグリン_{v₃}アンタゴニストを意味しない。また別の実施形態において、用語「治療薬」とは、インテグリン_{v₃}アンタゴニスト及びインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の薬剤を意味する。好ましくは、治療薬は疾患又は障害(例えば、歯周疾患、ゴースタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状)又はその症候を治療又は改善するために、有用であることが知られているか、使用されていたか、あるいは現在使用されている薬剤である。治療薬は、*in vitro*及び/又は*in vivo*で該薬剤が有する1以上の効果に基づいて、別の薬剤として特性付けされることがある。例えば、特定の抗炎症剤は、抗関節炎剤として特性付けることもできる。

40

50

【 0 0 9 4 】

本明細書中で用いる「治療有効量」とは、疾患又は障害（例えば、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状）又はその症候の重篤度を低減するか、疾患又は障害（例えば、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状）又はその症候の持続期間を低減するか、疾患又は障害（例えば、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状）の症候を改善するか、疾患又は障害（例えば、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状）の有害事象を防止するか、疾患又は障害（例えば、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状）の退行を引き起こすか、あるいは他の治療（例えば他の治療薬）の治療効果を増大若しくは改善するのに十分な治療（例えば治療薬）の量をいう。特定の実施形態において、関節置換の無菌的弛緩又はこれに関連する症状の治療に関して、治療有効量とは、被験体における周囲人工骨欠損の割合を低減する治療薬の量を意味する。好ましくは、治療薬の治療有効量は、例えば、骨再モデリングの量、骨溶解、直線 / 容量存在度 (wear)、Harris ヒップスコア、Merle d' Aubign 及び Postel ヒップスコア、McMaster - Toronto 関節炎患者選択不能力質問 (MACTAR)、Western Ontario and McMaster University 変形性関節炎インデックス (WOMAC)、マイクロコンピュータ化断層撮影解析及び骨組織形態計測分析による *in vivo* での骨容量の測定により測定した場合に、PBS 等の対照と比較して少なくとも 5 %、好ましくは少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、少なくとも 50 %、少なくとも 55 %、少なくとも 60 %、少なくとも 65 %、少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、又は少なくとも 99 %、例えば被験体における周辺骨欠損の割合を低減する。他の実施形態において、歯周疾患の治療に関しては、治療有効量は、被験体における歯茎の炎症の量が低減する治療薬の量である。好ましくは、治療薬の治療有効量は、例えば、歯肉の紅斑 (赤味)、浮腫 (膨潤)、出血並びに過敏性及び圧痛の程度により測定した場合に、PBS 等の対照と比較して少なくとも 5 %、好ましくは少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、少なくとも 50 %、少なくとも 55 %、少なくとも 60 %、少なくとも 65 %、少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、又は少なくとも 99 %、被験体における歯茎の炎症の程度を低減する。他の実施形態において、慢性中耳炎の治療に関しては、治療有効量は、被験体における炎症の量 (特に耳内の炎症の量) が低減する治療薬の量である。好ましくは、治療薬の治療有効量は、例えば、中耳の紅斑 (赤味)、浮腫 (膨潤)、出血並びに過敏性及び圧痛の量により測定した場合に、PBS 等の対照と比較して少なくとも 5 %、好ましくは少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、少なくとも 50 %、少なくとも 55 %、少なくとも 60 %、少なくとも 65 %、少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、又は少なくとも 99 %、被験体における炎症の量を低減する。他の実施形態において、ゴースラム - スタウト病及び肥大型肺性骨関節症の治療に関しては、治療有効量は、被験体における骨吸収の量を低減する治療薬の量である。好ましくは、治療薬の治療有効量は、例えば、マイクロコンピュータ断層撮影法又は骨組織分析により *in vivo* で骨容積を測定することにより骨再形成又は骨溶解の量を測定した場合に、PBS 等の対照と比較して少なくとも 5 %、好ましくは少なくとも 10 %、少なく

とも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%、被験体における骨再吸収の量を低減する。

【0095】

本明細書中で用いる「治療プロトコル」とは、少なくとも1つの治療薬を投与する際の用量及びタイミングの計画をさす。

【0096】

本明細書中で用いる「治療 (therapies又はtherapy)」又は「療法」とは、医療関係者 (例えば医師又は看護師) 又は当分野における熟練した研究者に公知の疾患又は障害 (例えば、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状) 又はこれに関連する症候又は症状の予防、治療、管理又は改善において使用できる任意のプロトコル、方法及び/又は薬剤をいうことができる。特定の実施形態において、用語「治療」とは、鎮痛薬、抗炎症薬、歯科用調製物、抗関節炎薬、メタロプロテインナーゼ阻害剤、抗生物質 (PeriostattTM など)、キレート化剤、酢酸亜鉛 (Galzin (登録商標))、骨代謝調節剤、ホルモン、ビタミン、免疫調節薬、外科手術、並びに/あるいは、医師、看護師又は他の医療従事者に公知の、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状の治療に有用な他の治療を意味する。

10

20

【0097】

本明細書中で用いる「治療する」及び「治療」とは、少なくとも1つの治療 (例えば治療薬又は予防薬) の投与 (適用) により生じる疾患又は障害 (歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状) の進行、重篤度、及び/若しくは持続期間の低減又は改善、又は該疾患若しくは障害と関連した症候の改善をさす。特定の実施形態において、上記用語は、炎症と関連した1以上の関節、臓器又は組織の腫れの改善、又は痛みの改善を意味する。他の実施形態において、かかる用語は、骨吸収の低減をいう。

【発明を実施するための最良の形態】

30

【0098】

4. 発明の詳細な説明

本発明は、関節置換の無菌的置換若しくはこれに関連する症状、又は歯周疾患のための従来の単一薬剤療法又は併用療法よりも良好な予防又は治療プロフィールをもたらす予防及び治療プロトコルを包含する。本発明は、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状若しくは症候の予防、治療、管理又は改善のためのインテグリン_{v₃}アンタゴニスト療法を提供する。特に、本発明は、必要がある被験体に、予防又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニスト (好ましくはインテグリン_{v₃}抗体、より好ましくはVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント) を単独で又はインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の少なくとも1つの他の治療 (例えば少なくとも1つの他の予防薬又は治療薬) の予防又は治療有効量と併用して投与することを含む、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状若しくは症候の予防、治療、管理又は改善のための予防及び治療プロトコルを提供する。

40

【0099】

本発明は、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状若しくは症候の予防、治療、管理又は改善において使用するための、インテグリン_{v₃}アンタゴニスト (好ましくはインテグリン_{v₃}抗体、より好ましくはVITAXINTM 又はその抗原

50

結合フラグメント)を含む医薬組成物及び製品を提供する。本発明はまた、歯周疾患、ゴ
ーラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置
換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状若しくは症候の予防、治療、管理又は改善にお
いて使用するための、インテグリン ν_3 アンタゴニスト(好ましくはインテグリン
 ν_3 抗体、より好ましくは VITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント)及びイン
テグリン ν_3 アンタゴニスト以外の少なくとも1つの他の予防薬又は治療薬を含む
医薬組成物及び製品を提供する。本発明はまた、歯周疾患、ゴーラム - スタウト病、ウィ
ルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれ
に関連する症状を診断し、検出し、及びその進行、退行又は停滞をモニターする方法を包
含する。

10

【0100】

4.1 インテグリン ν_3 アンタゴニスト

当業者に公知のいずれのインテグリン ν_3 アンタゴニストを本発明の方法及び組成
物に利用してもよい。本発明は、本発明の組成物及び方法において、インテグリン ν_3
アンタゴニストの使用を包含する。インテグリン ν_3 アンタゴニストの例は、限定
するものではないが、タンパク質性薬剤、例えば、非触媒性メタロプロテイナーゼ断片、
RGDペプチド、ペプチド擬似体、融合タンパク質、ディスインテグリン(disintegrin
)又はそれらの誘導體若しくは類似体、及びインテグリン ν_3 と免疫特異的に結合す
る抗体(例えば、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体をコードする核酸分
子)、有機分子、及び無機分子が挙げられる。インテグリン ν_3 により認識される R
GDペプチドの例は、限定するものではないが、トリフラビン(Triflavin)が挙げられ
る。インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体の例は、限定するものではないが
、11D2(Searle)、LM609(Scripps; 国際公開WO89/015155号及び
米国特許第5,752,230号、これらを参照によりその全体を本明細書に組み入れる
)、及びMED1-522(VITAXINTMとしても知られる; MedImmune, Inc., G
aithersburg, MD; Wuら, 1998, PNSA USA 95(11):6037-6042; 国際公開WO90/339
19号及びWO00/78815号、これらをそれぞれ参照によりその全体を本明細書に
組み入れる)、17661-37E及び17661-37E-1-5(US Biological)
、MON2032(CalTag)、ab7166(BV3)及びab7167(BV4)(Ab
cam)、及びWOW-1(Kiossesら, Nature Cell Biology 3:316-320)が挙げられる。
小分子ペプチドメトリック(peptidometric)インテグリン ν_3 アンタゴニストの例
は、限定するものではないが、S836(Searle)及びS448(Searle)が挙げられる
。ディスインテグリンの例は、限定するものでないが、アキュチン(Accutin)が挙げら
れる。本発明はまた、次の米国特許及び米国特許出願公開: 米国特許第6,344,48
4号、6,316,412号、6,297,249号、6,294,549号、6,27
4,620号、6,268,378号、6,232,308号、6,211,184号、
6,204,282号、6,193,968号、6,171,588号、6,160,0
99号、6,153,628号、6,130,231号、6,127,335号、6,1
00,423号、6,096,707号、6,090,944号、6,066,648号
、6,048,861号、6,037,176号、6,017,926号、6,017,
925号、5,985,278号、5,981,546号、5,981,478号、5,
955,572号、5,952,341号、5,925,655号、5,919,792
号、5,877,281号、5,852,210号、5,849,865号、5,849
,692号、5,830,678号、5,843,906号、5,843,774号、5
,817,457号、5,807,819号、5,792,745号、5,780,42
6号、5,773,646号、5,773,644号、5,773,412号、5,77
0,565号、5,767,071号、5,766,591号、5,760,029号、
5,760,028号、5,759,996号、5,753,230号、5,710,1
59号、5,705,481号、5,693,612号、5,681,820号、5,6
52,110号、5,652,109号、5,578,704号、5,589,570号

20

30

40

50

、5,523,209号、5,498,694号、5,478,725号、5,306,620号、5,262,520号、5,204,445号、5,196,511号、5,190,873号、5,149,780号、及び米国特許出願公開第20020019402号、20020019387号、20020010176号、20020001840号、20010053853号、20010044535号、20010023242号、20010016645号、20010011125号、及び20010001309号に開示されたいずれのインテグリン ν_3 アンタゴニストの本発明の組成物及び方法における使用も包含し、これらは全て、本明細書に参照によりその全文が組み入れられる。

【0101】

ある特定の実施形態においては、インテグリン ν_3 アンタゴニストは小さい有機分子である。他の実施形態においては、インテグリン ν_3 アンタゴニストは小さい有機分子ではない。特定の実施形態においては、インテグリン ν_3 アンタゴニストはインテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体である。他の実施形態においては、インテグリン ν_3 アンタゴニストはインテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体ではない。他の特定の実施形態においては、インテグリン ν_3 アンタゴニストはVITAXINTM、その誘導体、類似体若しくは抗原結合フラグメントである。他の実施形態において、インテグリン ν_3 アンタゴニストは、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する、VITAXINTM又はその抗原結合フラグメント以外の抗体である。

【0102】

好ましい実施形態において、インテグリン ν_3 アンタゴニストは血管形成を抑制するか又は低下させる。特定の実施形態において、インテグリン ν_3 アンタゴニストは、例えば動的感受率コントラスト促進MRIを用いた局所的血量的変化を測定した場合に、PBSなどの対照と比較して、少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%、被験体における血管形成を抑制又は低減する。

【0103】

好ましい実施形態においては、インテグリン ν_3 アンタゴニストとして使用されるタンパク質、ポリペプチド又はペプチド(抗体及び融合タンパク質を含む)は、該タンパク質、ポリペプチド又はペプチドのレシピエントと同じ種に由来するものであり、これらのタンパク質、ポリペプチド又はペプチドに対する免疫応答の可能性を低下させる。他の好ましい実施形態において、被験体がヒトである場合には、インテグリン ν_3 アンタゴニストとして使用される抗体はヒトのものであるか、又はヒト化される。

【0104】

本発明に従って、インテグリン ν_3 アンタゴニストは、歯周疾患、ゴースタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状若しくは症候を有する被験体に、上記歯周疾患、ゴースタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状若しくは症候の予防又は治療に使用されていた、現在使用されている又は有効であると知られている少なくとも1つの治療(例えば予防薬又は治療薬)、好ましくは複数の治療の前に、その後、又は同時に投与する。

【0105】

インテグリン ν_3 アンタゴニストとして機能するタンパク質、ポリペプチド、若しくはペプチドをコードする核酸分子、又はインテグリン ν_3 アンタゴニストとして機能するタンパク質、ポリペプチド、若しくはペプチドを、本発明の方法に従って、歯周疾患、ゴースタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症候若しくは症状を有する被験体に投与する

10

20

30

40

50

ことができる。さらに、インテグリン α_3 アンタゴニストとして機能するタンパク質、ポリペプチド、若しくはペプチドの誘導体、類似体、断片又は変異体をコードする核酸分子、又はインテグリン α_3 アンタゴニストとして機能するタンパク質、ポリペプチド、若しくはペプチドの誘導体、類似体、断片又は変異体を、本発明の方法に従って歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状を有する被験体に投与することができる。好ましくは、かかる誘導体、類似体、変異体又は断片は、全長の野生型タンパク質、ポリペプチド、又はペプチドのインテグリン α_3 アンタゴニスト活性を保持するものである。

【0106】

10

4.1.1 インテグリン α_3 と免疫特異的に結合する抗体

インテグリン α_3 と免疫特異的に結合しかつアンタゴニストとして機能する抗体が当技術分野で知られていることを理解されたい。インテグリン α_3 と免疫特異的に結合する公知の抗体の例は、限定するものではないが、11D2 (Searle)、マウスモノクローナルLM609 (Scripps; 本明細書中に参照によりその全文が組み入れられる、国際公開WO89/015155号及び米国特許第5,753,230号)、ヒト化モノクローナル抗体MED1-522 (VITAXINTM, MedImmune, Inc., Gaithersburg, MD) としても知られる; Wuら, 1998, PNAS USA 95(11):6037-6042; 国際公開WO90/33919号及びWO00/78815号、これらはそれぞれ本明細書中に参照によりその全文が組み入れられる)、17661-37E及び17661-37E-1-5 (US Biological)、MON2032 (CalTag)、ab7166 (BV3) 及びab7167 (BV4) (Abcam)、及びWOW-1 (Kiosses et al., Nature Cell Biology 3:316-320) が挙げられる。

20

30

【0107】

インテグリン α_3 と免疫特異的に結合する抗体は、鳥類及び哺乳類(例えば、ヒト、マウス、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、又はニワトリ)を含むいずれの動物起源のものであってもよい。好ましくは、インテグリン α_3 と免疫特異的に結合する抗体はヒト又はヒト化モノクローナル抗体である。本明細書に使用される「ヒト」抗体は、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有する抗体を含み、また、ヒト免疫グロブリンライブラリーから単離された又はヒト遺伝子から抗体を発現するマウスから単離された抗体を含む。

【0108】

インテグリン α_3 と免疫特異的に結合する抗体は、単一特異性、二重特異性、三重特異性又はさらに多重特異性であってもよい。多重特異性抗体は、インテグリン α_3 の様々なエピトープに特異的であっても、インテグリン α_3 エピトープと異種エピトープ(異種ポリペプチド又は固相支持体物質など)の両方に特異的であってもよい。例えば、国際公開WO93/17715号、WO92/08802号、WO91/00360号、及びWO92/05793号; Tuttら, J. Immunol. 147:60-69 (1991); 米国特許第4,474,893号、第4,714,681号、第4,925,648号、第5,573,920号、及び第5,601,819号; 並びにKostelnyら, 1992, J. Immunol. 148:1547-1553を参照されたい。

40

【0109】

本発明は、インテグリン α_3 に対して高い結合親和性を有する抗体の使用を包含する。特定の実施形態においては、インテグリン α_3 と免疫特異的に結合する抗体の結合速度定数すなわち k_{on} 速度(抗体(Ab) + 抗原(Ag) \rightarrow Ab-Ag)は、少なくとも $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、少なくとも $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、少なくとも $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、少なくとも $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、少なくとも $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、少なくとも $5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、又は少なくとも $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ である。好ましい実施形態においては、インテグリン α_3 と免疫特異的に結合する抗体の k_{on} は、少なくとも $2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、少なくとも $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、少なくとも $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、

50

$6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、少なくとも $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、少なくとも $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、
 少なくとも $5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、又は少なくとも $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ である。

【0110】

他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体の k_{of}
 f 速度 (抗体 (Ab) + 抗原 (Ag) k_{off} Ab - Ag) は、 10^{-1} s^{-1} 未満、
 $5 \times 10^{-1} \text{ s}^{-1}$ 未満、 10^{-2} s^{-1} 未満、 $5 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ 未満、 10^{-3} s^{-1}
 1 未満、 $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 未満、 10^{-4} s^{-1} 未満、 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 未満、 10^{-5}
 1 未満、 $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 未満、 10^{-6} s^{-1} 未満、 $5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 未
 満、 10^{-7} s^{-1} 未満、 $5 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ 未満、 10^{-8} s^{-1} 未満、 5×10^{-8}
 1 未満、 10^{-9} s^{-1} 未満、 $5 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ 未満、又は 10^{-10} s^{-1} 未満
 である。好ましい実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗
 体の k_{on} 速度は、 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 未満、 10^{-5} s^{-1} 未満、 $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$
 未満、 10^{-6} s^{-1} 未満、 $5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 未満、 10^{-7} s^{-1} 未満、 5×10^{-7}
 1 未満、 10^{-8} s^{-1} 未満、 $5 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ 未満、 10^{-9} s^{-1} 未満、 5
 $\times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ 未満、又は 10^{-10} s^{-1} 未満である。

10

【0111】

他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体の親和性
 定数すなわち K_a (k_{on} / k_{off}) は、少なくとも 10^2 M^{-1} 、少なくとも 5×1
 0^2 M^{-1} 、少なくとも 10^3 M^{-1} 、少なくとも $5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ 、少なくとも 10^4
 1 未満、 $5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ 、少なくとも 10^5 M^{-1} 、少なくとも 5×10^5
 1 未満、 10^6 M^{-1} 、少なくとも $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 、少なくとも 10^7 M^{-1}
 1 未満、 $5 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 、少なくとも 10^8 M^{-1} 、少なくとも $5 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$
 1 未満、 10^9 M^{-1} 、少なくとも $5 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ 、少なくとも 10^{10} M^{-1}
 1 未満、 $5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ 、少なくとも 10^{11} M^{-1} 、少なくとも 5×10^{11}
 1 未満、 10^{12} M^{-1} 、少なくとも $5 \times 10^{12} \text{ M}^{-1}$ 、少なくとも 10^{13}
 1 未満、 $5 \times 10^{13} \text{ M}^{-1}$ 、少なくとも 10^{14} M^{-1} 、少なくとも $5 \times$
 10^{14} M^{-1} 、少なくとも 10^{15} M^{-1} 、又は少なくとも $5 \times 10^{15} \text{ M}^{-1}$ である
 。さらに他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体の
 解離定数すなわち K_d (k_{off} / k_{on}) は、 10^{-2} M 未満、 $5 \times 10^{-2} \text{ M}$ 未満、
 10^{-3} M 未満、 $5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 未満、 10^{-4} M 未満、 $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ 未満、 10^{-5}
 1 未満、 $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 未満、 10^{-6} M 未満、 $5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 未満、 10^{-7}
 1 未満、 $5 \times 10^{-7} \text{ M}$ 未満、 10^{-8} M 未満、 $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 未満、 10^{-9}
 1 未満、 $5 \times 10^{-9} \text{ M}$ 未満、 10^{-10} M 未満、 $5 \times 10^{-10} \text{ M}$ 未満、 10^{-11}
 1 未満、 $5 \times 10^{-11} \text{ M}$ 未満、 10^{-12} M 未満、 $5 \times 10^{-12} \text{ M}$ 未満、 10^{-13}
 1 未満、 $5 \times 10^{-13} \text{ M}$ 未満、 10^{-14} M 未満、 $5 \times 10^{-14} \text{ M}$ 未満、 10^{-15} M 、又は $5 \times 10^{-$
 $15} \text{ M}$ である。

20

30

【0112】

特定の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、L
 M 609 又はその抗原結合フラグメント (例えば、LM 609 の少なくとも 1 つの相補性
 決定領域 (CDR)) である。LM 609 は、例えば国際公開 WO 89 / 05155 号 (40
 本明細書に参照によりその全文が組み入れられる) に開示されたアミノ酸配列、又は Amer
 ican Type Culture Collection (ATCCTM) (10801 University Boulevard, Manass
 as, Virginia 20110-2209) に受託番号 HB 9537 として寄託されている細胞系が産生
 するモノクローナル抗体のアミノ酸配列を有する。別の実施形態においては、インテグリン
 v_3 と免疫特異的に結合する抗体は LM 609 又は LM 609 の抗原結合フラグメン
 トでない。

【0113】

好ましい実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、
 VITAXINTM 又はその抗原結合フラグメント (例えば、VITAXINTM の少な
 くとも 1 つの CDR) である。VITAXINTM は、例えば、国際公開 WO 98 / 33 50

50

919号及びWO00/78815号、米国特許出願第09/339,222号及び米国特許第5,753,230号に開示されていて、これらはそれぞれ本明細書に参照によりその全文が組み入れられる。別の実施形態においては、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体はVITAXINTM又はVITAXINTMの抗原結合フラグメント以外の抗体である。

【0114】

本発明はまた、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体であって、LM609又はVITAXINTMの可変重鎖(VH)ドメインのアミノ酸配列を有するVHドメインを含む上記抗体の使用を包含する。本発明はまた、上記表1に掲げたいずれか1つのVH CDRのアミノ酸配列を有するVH CDRを含む、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体の使用も包含する。

10

【表1】

表1:LM609のCDR配列

CDR	配列	配列番号
VH1	SYDMS	1
VH2	KVSSGGG	2
VH3	HNYGSFAY	3
VL1	QASQISISNHLH	4
VL2	YRSQISIS	5
VL3	QQSGSWPHT	6

20

【0115】

一実施形態においては、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。他の実施形態においては、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号2のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。他の実施形態においては、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号3のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。他の実施形態においては、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するVH CDR1と配列番号2のアミノ酸配列を有するVH CDR2との組み合わせを含む。他の実施形態においては、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するVH CDR1と配列番号3のアミノ酸配列を有するVH CDR3との組み合わせを含む。他の実施形態においては、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号2のアミノ酸配列を有するVH CDR2と配列番号3のアミノ酸配列を有するVH CDR3との組み合わせを含む。好ましい実施形態においては、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号3のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。

30

40

【0116】

本発明はまた、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体であって、LM609又はVITAXINTMの可変軽鎖(VL)ドメインのアミノ酸配列を有するVLドメインを含む上記抗体の使用を包含する。他の実施形態において、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号4のアミノ酸配列を有するVL CDR1と配列番号5のアミノ酸配列を有するVL CDR2との組み合わせを含む。他の実施形態において、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号4のアミノ酸配列を有するVL CDR1と配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR3との組み合わせを含む。他の実施形態において、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号5のアミノ酸配列を有するVL CDR2と配列番号6のアミノ酸配列を有

50

する V L C D R 3 との組み合わせを含む。本発明はまた、表 1 に掲げたいずれか 1 つの V L C D R のアミノ酸配列を有する V L C D R を含む、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体の使用を包含する。

【 0 1 1 7 】

一実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 を含む。他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 を含む。他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 を含む。好ましい実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1、配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2、及び配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 を含む。

10

【 0 1 1 8 】

本発明はまた、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、本明細書に開示した V H ドメインを、本明細書に開示した V L ドメイン又は他の V L ドメインと組み合わせて含む上記抗体の使用を包含する。本発明はさらに、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、本明細書に開示した V L ドメインを、本明細書に開示した V H ドメイン又は他の V H ドメインと組み合わせて含む上記抗体の使用を包含する。

【 0 1 1 9 】

本発明はまた、表 1 に掲げた少なくとも 1 つの V H C D R 及び少なくとも 1 つの V L C D R を含む、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体の使用を包含する。特に、本発明は、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、V H C D R 1 と V L C D R 1 ; V H C D R 1 と V L C D R 2 ; V H C D R 1 と V L C D R 3 ; V H C D R 2 と V L C D R 1 ; V H C D R 2 と V L C D R 2 ; V H C D R 2 と V L C D R 3 ; V H C D R 3 と V H C D R 1 ; V H C D R 3 と V L C D R 2 ; V H C D R 3 と V L C D R 3 ; V H 1 C D R 1、V H C D R 2 と V L C D R 1 ; V H C D R 1、V H C D R 2 と V L C D R 2 ; V H C D R 1、V H C D R 2 と V L C D R 3 ; V H C D R 2、V H C D R 3 と V L C D R 1 ; V H C D R 2、V H C D R 3 と V L C D R 2 ; V H C D R 2、V H C D R 2 と V L C D R 3 ; V H C D R 1、V L C D R 1 と V L C D R 2 ; V H C D R 1、V L C D R 1 と V L C D R 3 ; V H C D R 2、V L C D R 1 と V L C D R 2 ; V H C D R 2、V L C D R 1 と V L C D R 3 ; V H C D R 3、V L C D R 1 と V L C D R 2 ; V H C D R 3、V L C D R 1 と V L C D R 3 ; V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3 と V L C D R 1 ; V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3 と V L C D R 2 ; V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3 と V L C D R 3 ; V H C D R 1、V H C D R 2、V L C D R 1 と V L C D R 2 ; V H C D R 1、V H C D R 2、V L C D R 1 と V L C D R 3 ; V H C D R 1、V H C D R 3、V L C D R 1 と V L C D R 2 ; V H C D R 1、V H C D R 3、V L C D R 1 と V L C D R 3 ; V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 2 と V L C D R 3 ; V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1 と V L C D R 2 ; V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1 と V L C D R 3 ; V H C D R 2、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1 と V L C D R 3 ; V H C D R 2、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1 と V L C D R 3 ; V H C D R 2、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1 と V L C D R 3 ; V H C D R 2、V L C D R 1、V L C D R 2 と V L C D R 3 ; V H C D R 1、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2 と V L C D R 3 ; V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 2 と V L C D R 3 ; 又は上記表 1 に掲げた V H C D R と V L C D R のいずれかの組合せを含む上記抗体の使用を包含する。

20

30

40

【 0 1 2 0 】

一実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 及び配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V L

50

C D R 1を含む。他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 及び配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 を含む。他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 及び配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 を含む。

【 0 1 2 1 】

他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 及び配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 を含む。他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 及び配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 を含む。他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 及び配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 を含む。

10

【 0 1 2 2 】

他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 及び配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 を含む。他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 及び配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 を含む。好ましい実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 及び配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 を含む。

20

【 0 1 2 3 】

本発明はまた、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体をコードする、一般的には単離された、核酸分子の使用を包含する。特定の実施形態においては、単離された核酸分子はインテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、L M 6 0 9 又は V I T A X I N^{T M} のアミノ酸配列を有する上記抗体をコードする。

【 0 1 2 4 】

一実施形態においては、単離された核酸分子は、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、L M 6 0 9 又は V I T A X I N^{T M} の V H ドメインのアミノ酸配列を有する V H ドメインを含む上記抗体をコードする。他の実施形態においては、単離された核酸分子は、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、A T C C^{T M} に受託番号 H B 9 5 3 7 として寄託された細胞系が産生するモノクローナル抗体の V H ドメインのアミノ酸配列を有する V H ドメインを含む上記抗体をコードする。他の実施形態においては、単離された核酸分子は、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、表 1 に掲げた V H C D R 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 を含む上記抗体をコードする。他の実施形態においては、単離された核酸分子は、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、表 1 に掲げた V H C D R 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 を含む上記抗体をコードする。さらに他の実施形態においては、単離された核酸分子は、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、表 1 に掲げた V H C D R 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 を含む上記抗体をコードする。

30

40

【 0 1 2 5 】

一実施形態においては、単離された核酸分子は、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、L M 6 0 9 又は V I T A X I N^{T M} の V L ドメインのアミノ酸配列を有する V L ドメインを含む上記抗体をコードする。他の実施形態においては、単離された核酸分子は、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、A T C C^{T M} に受託番号 H B 9 5 3 7 として寄託された細胞系が産生するモノクローナル抗体の V L ドメインのアミノ酸配列を有する V L ドメインを含む上記抗体をコードする。他の実施形態においては、単離された核酸分子は、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、表 1 に掲げた V L C D R 1 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 を含

50

む上記抗体をコードする。他の実施形態においては、単離された核酸分子は、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体であって、表1に掲げたV L C D R 2のアミノ酸配列を有するV L C D R 2を含む上記抗体をコードする。さらに他の実施形態においては、単離された核酸分子は、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体であって、表1に掲げたV L C D R 3のアミノ酸配列を有するV L C D R 3を含む上記抗体をコードする。

【0126】

他の実施形態においては、単離された核酸分子は、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体であって、L M 6 0 9又はV I T A X I N^{T M}のV Hドメインのアミノ酸配列を有するV Hドメインと、L M 6 0 9又はV I T A X I N^{T M}のV Lドメインのアミノ酸配列を有するV Lドメインを含む上記抗体をコードする。他の実施形態においては、単離された核酸分子は、表1に掲げたアミノ酸配列を有するV H C D R 1とV L C D R 1；V H C D R 1とV L C D R 2；V H C D R 1とV L C D R 3；V H C D R 2とV L C D R 1；V H C D R 2とV L C D R 2；V H C D R 2とV L C D R 3；V H C D R 3とV H C D R 1；V H C D R 3とV L C D R 2；V H C D R 3とV L C D R 3；V H 1 C D R 1、V H C D R 2とV L C D R 1；V H C D R 1、V H C D R 2とV L C D R 3；V H C D R 2、V H C D R 3とV L C D R 1；V H C D R 2、V H C D R 3とV L C D R 2；V H C D R 2、V H C D R 2とV L C D R 3；V H C D R 1、V L C D R 1とV L C D R 3；V H C D R 2、V L C D R 1とV L C D R 2；V H C D R 2、V L C D R 1とV L C D R 3；V H C D R 3、V L C D R 1とV L C D R 2；V H C D R 3、V L C D R 1とV L C D R 3；V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3とV L C D R 2；V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3とV L C D R 3；V H C D R 1、V H C D R 2、V L C D R 1とV L C D R 2；V H C D R 1、V H C D R 3、V L C D R 1とV L C D R 2；V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1とV L C D R 3；V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1とV L C D R 3；V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1とV L C D R 3；V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1とV L C D R 2；V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1とV L C D R 3；V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1とV L C D R 3；V H C D R 1、V H C D R 2、V L C D R 1とV L C D R 3；V H C D R 1、V H C D R 3、V L C D R 1とV L C D R 2；V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1とV L C D R 3；V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1とV L C D R 3；又はそれらのいずれかの組合せを含むインテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体をコードする。

【0127】

本発明はまた、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体であって、インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する本明細書に記載したV Hドメイン、V H C D R、V Lドメイン、又はV L C D Rの誘導体を含む上記抗体の使用を包含する。当業者に公知の標準技術を使用して、本発明の抗体をコードするヌクレオチド配列に、例えばアミノ酸置換をもたらす位置指定突然変異誘発及びP C R媒介突然変異誘発を含めて、突然変異（例えば置換、欠失及び/又は付加）を導入することができる。好ましくは、該誘導体は、元の分子と比較して25個未満のアミノ酸置換、20個未満のアミノ酸置換、15個未満のアミノ酸置換、10個未満のアミノ酸置換、5個未満のアミノ酸置換、4個未満のアミノ酸置換、3個未満のアミノ酸置換又は2個未満のアミノ酸置換を含む。好ましい実施形態においては、該誘導体は、少なくとも1つの推定される非必須アミノ酸残基（例えば、抗体がインテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合するために重要でないアミノ酸残基）においてなされた保存的アミノ酸置換を有する。「保存的アミノ酸置換」とは、アミノ酸

残基を類似した電荷の側鎖を有するアミノ酸残基と置き換える置換のことである。類似した電荷の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当技術分野で定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、分枝側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）をもつアミノ酸が挙げられる。あるいは、突然変異を、飽和突然変異誘発などによりコード配列の全体又は部分に沿って無作為に導入し、得られる突然変異体を生物学的活性についてスクリーニングして活性を保持する突然変異体を同定してもよい。突然変異誘発の後、コードされた抗体を発現させて、抗体の活性を確認することができる。

【0128】

本発明は、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、可変軽鎖（VL）ドメイン及び/又は可変重鎖（VH）ドメインに少なくとも1つのアミノ酸残基置換をもつLM609又はVITAXINTMのアミノ酸配列を含む上記抗体の使用を包含する。本発明はまた、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、少なくとも1つのVL CDR及び/又は少なくとも1つのVH CDRに少なくとも1つのアミノ酸残基置換をもつLM609又はVITAXINTMのアミノ酸配列を含む上記抗体の使用を包含する。LM609又はVITAXINTMのVHドメイン、VH CDR、VLドメイン及び/又はVL CDRに置換を導入して作製された抗体は、例えば、そのインテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する能力について（例えば、限定するものでないが、ELISA及びBIACOREを含むイムノアッセイにより）、又はその歯周疾患、ゴーラム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩に関連する症候を予防、管理、治療又は改善する能力について、*in vitro*及び*in vivo*で試験することができる。

【0129】

特定の実施形態においては、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ATCCTMに受託番号HB9537として寄託された細胞系が産生するモノクローナル抗体をコードするヌクレオチド配列に、ストリンジエントな条件下（例えば、6×塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム（SSC）中約45でのフィルター結合DNAとのハイブリダイゼーションと、これに続く0.2×SSC/0.1%SDS中約50~65での1回以上の洗浄）、高度にストリンジエントな条件下（例えば、6×SSC中約45でのフィルター結合DNAとのハイブリダイゼーションと、これに続く0.1×SSC/0.2%SDS中約68での1回以上の洗浄）、又はその他の当業者に公知のストリンジエントなハイブリダイゼーション条件下（例えば、Ausubel, F. M.ら, 編, 1989, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, Green Publishing Associates, Inc. and John Wiley & Sons, Inc., New Yorkの6.3.1-6.3.6及び2.10.3頁を参照）でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む核酸配列によってコードされる。

【0130】

特定の実施形態においては、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ストリンジエントな条件下でLM609又はVITAXINTMをコードするヌクレオチド配列にハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む核酸配列によってコードされる。別の実施形態においては、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ストリンジエントな条件下でLM609又はVITAXINTMのVH又はVLドメインをコードするヌクレオチド配列にハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む核酸配列によってコードされるVHドメインのアミノ酸配列又はVLドメインのアミノ酸配列を含む。別の実施形態において、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ストリンジエントな条件下でLM609又はVITAXINTMのVH又はVLドメインをコードするヌクレオチド配列にハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む核酸配列によってコードされ

るVHドメインのアミノ酸配列又はVLドメインのアミノ酸配列を含む。別の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ストリンジェントな条件下で表1に挙げるVH CDR又はVL CDRのいずれか一つをコードするヌクレオチド配列にハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む核酸配列によってコードされるVH CDRのアミノ酸配列又はVL CDRのアミノ酸配列を含む。

【0131】

別の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ストリンジェントな条件下で、ATCCTMに受託番号HB9537として寄託されている細胞系によって産生されるモノクローナル抗体のVH CDR又はVL CDRのいずれか一つをコードするヌクレオチド配列にハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む核酸配列によってコードされるVH CDRのアミノ酸配列又はVL CDRのアミノ酸配列を含む。別の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ストリンジェントな条件下で表1に挙げるVH CDR及びVL CDRのいずれか一つをコードするヌクレオチド配列にハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む核酸配列によってコードされるVH CDRのアミノ酸配列及びVL CDRのアミノ酸配列を含む。別の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ストリンジェントな条件下で、ATCCTMに受託番号HB9537として寄託されている細胞系によって産生されるモノクローナル抗体をコードするヌクレオチド配列にハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む核酸配列によってコードされるVH CDRのアミノ酸配列及びVL CDRのアミノ酸配列を含む。

10

20

【0132】

特定の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ATCCTMに受託番号HB9537として寄託された細胞系が産生するモノクローナル抗体のアミノ酸配列と、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一であるアミノ酸配列を含む。他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、VITAXINTMのアミノ酸配列と、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一であるアミノ酸配列を含む。2つのアミノ酸配列間の同一性%の決定は、BLASTタンパク質サーチを含む、当業者に公知の任意の方法によって決定することができる。

30

【0133】

他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、VITAXINTMのVHドメインと、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一であるVHドメインのアミノ酸配列を含む。他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ATCCTMに受託番号HB9537として寄託された細胞系が産生するモノクローナル抗体のVHドメインと、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一であるVHドメインのアミノ酸配列を含む。

40

【0134】

他の実施形態においては、インテグリン v_3 と免疫特異的に結合する抗体は、表1に掲げたVH CDRのいずれかと、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも

50

45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一である1以上のVH CDRのアミノ酸配列を含む。他の実施形態においては、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ATCCTM に受託番号HB9537として寄託された細胞系が産生するモノクローナル抗体のVH CDRのいずれか1つと、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一である1以上のVH CDRのアミノ酸配列を含む。

10

【0135】

他の実施形態においては、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体は、VITAXINTM のVLドメインと、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一であるVLドメインのアミノ酸配列を含む。他の実施形態においては、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ATCCTM に受託番号HB9537として寄託された細胞系が産生するモノクローナル抗体のVLドメインと、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一であるVLドメインのアミノ酸配列を含む。

20

【0136】

他の実施形態においては、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体は、表1に掲げたVL CDRのいずれかと、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一である1以上のVL CDRのアミノ酸配列を含む。他の実施形態においては、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体は、ATCCTM に受託番号HB 9537として寄託された細胞系が産生するモノクローナル抗体のVL CDRのいずれか1つと、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一である1以上のVL CDRのアミノ酸配列を含む。

30

【0137】

本発明は、インテグリン ν_3 との結合について本明細書に記載した抗体と競合する抗体を包含する。特定の実施形態においては、本発明は、インテグリン ν_3 との結合についてLM609又はその抗原結合フラグメントと競合する抗体を包含する。好ましい実施形態においては、インテグリン ν_3 との結合についてVITAXINTM 又はその抗原結合フラグメントと競合する抗体を包含する。特定の実施形態において、競合アッセイ系を用いて競合を測定する。かかるアッセイは当技術分野で慣用かつ周知である（例えば、Ausubelら編、1994、Current Protocols in Molecular Biology, Vol.1, John Wiley & Sons, Inc., New York、参照によりその全体を本明細書に組み入れる）。一実施形態において、競合アッセイは酵素結合性免疫吸着アッセイ（ELISA）である。

40

【0138】

本発明はまた、インテグリン ν_3 との結合について、LM609若しくはVITAXINTM のVHドメイン、又はLM609若しくはVITAXINTM のVHドメインを含むタンパク質、ポリペプチド若しくはペプチドと競合するVHドメインを含む複数の

50

タンパク質、ポリペプチド又はペプチドを包含する。本発明はまた、インテグリン ν_3 との結合について、LM609若しくはVITAXINTMのVLドメイン、又はLM609若しくはVITAXINTMのVLドメインを含むタンパク質、ポリペプチド若しくはペプチドと競合するVLドメインを含む複数のタンパク質、ポリペプチド又はペプチドを包含する。

【0139】

本発明はまた、インテグリン ν_3 との結合について、表1に掲げたVH CDR、又は表1に掲げたVH CDRを含む少なくとも1つのVH CDRを含むタンパク質、ポリペプチド若しくはペプチドと競合する少なくとも1つのVH CDRを含む複数のタンパク質、ポリペプチド若しくはペプチド、あるいはインテグリン ν_3 との結合についてATCCTMに受託番号HB9537として寄託された細胞系が産生するモノクローナル抗体のVH CDRと競合するVH CDRを包含する。本発明はまた、インテグリン ν_3 との結合について表1に掲げたVL CDR、又は表1に掲げたVL CDRを含むVH CDRを含むタンパク質、ポリペプチド若しくはペプチドと競合するVH CDRを含む複数のタンパク質、ポリペプチド若しくはペプチド、あるいはインテグリン ν_3 との結合についてATCCTMに受託番号HB9537として寄託された細胞系が産生するモノクローナル抗体のVL CDRと競合する少なくとも1つのVL CDRを含む複数のタンパク質、ポリペプチド若しくはペプチドを包含する。

10

【0140】

インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体は、すなわち、いずれかのタイプの分子と抗体との共有結合により、改変された誘導体を含む。例えば、限定するものではないが、抗体誘導体には、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、公知の保護基/ブロック基による誘導体化、タンパク分解切断、細胞リガンド若しくは他のタンパク質との連結、その他により改変されている抗体が含まれる。多数の化学的改変のいずれも、特定の化学的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含めて、公知技術により実施することができる。さらに、上記誘導体は1種以上の非古典的アミノ酸を含有してもよい。

20

【0141】

本発明はまた、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、当業者に公知のフレームワーク領域を含む上記抗体も提供する。好ましくは、本発明の抗体のフラグメント領域はヒトである。特定の実施形態においては、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体はVITAXINTMのフレームワーク領域を含む。

30

【0142】

本発明はまた、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、フレームワーク領域に少なくとも1つの突然変異(例えば、少なくとも1つのアミノ酸残基置換)をもつVITAXINTMのアミノ酸配列を含む上記抗体も包含する。ある特定の実施形態においては、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体は、VH及び/又はVLドメインのフレームワークに少なくとも1つのアミノ酸残基置換をもつVITAXINTMのアミノ酸配列を含む。

【0143】

本発明はまた、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体であって、可変部及びフレームワーク領域に、少なくとも1つの突然変異(例えば、少なくとも1つのアミノ酸残基置換)をもつVITAXINTMのアミノ酸配列を含む上記抗体も包含する。

40

【0144】

本発明はまた、当業者に公知の定常領域を含む本発明の抗体を提供する。好ましくは、本発明の抗体の定常領域はヒトである。

【0145】

本発明はまた、インテグリン ν_3 と免疫特異的に結合する抗体及び異種ポリペプチドを含む融合タンパク質の使用を包含する。好ましくは、抗体と融合させる異種ポリペプチドは、抗体を血小板、単球、マクロファージ、内皮細胞、破骨細胞、活性化T細胞、及

50

び / 又はB細胞にターゲティングするために有用である。

【0146】

4.1.1.1 増加した半減期を有する、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ と免疫特異的に結合する抗体

本発明は、長い *in vivo* 半減期を有する、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ と免疫特異的に結合する抗体を提供する。特に、本発明は、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ と免疫特異的に結合する抗体であって、動物、好ましくは哺乳類、そして最も好ましくはヒトにおいて、3日より長い、7日より長い、10日より長い、好ましくは15日より長い、25日より長い、30日より長い、35日より長い、40日より長い、45日より長い、2ヶ月より長い、3ヶ月より長い、4ヶ月より長い、又は5ヶ月より長い半減期を有する上記抗体を提供する。

10

【0147】

抗体（例えば、モノクローナル抗体、一本鎖抗体及びFabフラグメント）の *in vivo* 血清循環を延長させるために、例えば、高分子量ポリエチレングリコール（PEG）などの不活性ポリマー分子を、多機能リンカーを用いて又は用いないで、PEGと抗体のN若しくはC末端との位置指定コンジュゲーションを介して又はリシン残基に存在する - アミノ基を介して、抗体と結合させることができる。生物学的活性の低下を最小限に抑える直鎖又は分枝鎖ポリマー誘導体化を利用しうる。コンジュゲーションの程度をSDS-PAGE及び質量分析により綿密にモニターして、PEG分子と抗体との適切なコンジュゲーションを確保することができる。未反応PEGは、サイズ排除又はイオン交換クロマトグラフィーにより抗体-PEGコンジュゲートから分離することができる。PEG誘導体化抗体は、結合活性並びに *in vivo* 効力について、当業者に公知の方法を用いて、例えば、本明細書に記載のイムノアッセイにより試験することができる。

20

【0148】

増加した *in vivo* 半減期を有する抗体はまた、少なくとも1つのアミノ酸改変（すなわち、置換、挿入若しくは欠失）をIgG定常ドメイン又はそのFcRn結合フラグメント（好ましくは、Fc又はヒンジ-Fcドメインフラグメント）中に導入して作製することもできる。例えば、国際公開WO98/23289号及びWO97/34631号；及び米国特許第6,277,375号を参照されたい（これらはそれぞれ本明細書に参照によりその全文が組み入れられる）。

30

【0149】

更に、抗体又は抗体フラグメントを *in vivo* でより安定にする、あるいは *in vivo* における半減期をより長くするために、抗体をアルブミンにコンジュゲートすることができる。その技術は当分野において周知である。例えば、それぞれ参照によりその全体を本明細書中に組み入れる、国際公開WO93/15199号、WO93/15200号、及びWO01/77137号、及びヨーロッパ特許EP413,622号を参照のこと。

【0150】

4.1.1.2 抗体コンジュゲート

本発明は、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ と免疫特異的に結合する抗体又はそのフラグメントを、別の異種のポリペプチド抗体又は抗体フラグメント、マーカー配列、診断剤、治療成分、放射性金属イオン、ポリマー、アルブミン、及び固相支持体と組換えにより融合させるか、又は化学的にコンジュゲート（共有結合及び非共有結合によるコンジュゲーションを含む）させた、上記抗体又はそのフラグメントを包含する。特に、本発明は、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ と免疫特異的に結合する抗体又はそのフラグメントを、異種ポリペプチド若しくはタンパク質又はその断片（好ましくは、少なくとも10個、少なくとも20個、少なくとも30個、少なくとも40個、少なくとも50個、少なくとも60個、少なくとも70個、少なくとも80個、少なくとも90個又は少なくとも100個のアミノ酸のポリペプチド）と組換えにより融合させるか、又は化学的にコンジュゲートさせる（共有結合及び非共有結合によるコンジュゲーションを含む）ことにより作製された融合タンパク質で

40

50

ある、上記抗体又はその抗原結合フラグメントを提供する。特に、本発明は、本明細書に記載した抗体の抗原結合フラグメント（例えばF a bフラグメント、F dフラグメント、F vフラグメント、F (a b) 2フラグメント、V Hドメイン、V H C D R、V Lドメイン又はV L C D R）と、異種ポリペプチド、又はタンパク質とを含む融合タンパク質を提供する。好ましくは、抗体又は抗体フラグメントが融合する異種ポリペプチドは、抗体が内皮細胞、B細胞、破骨細胞又は活性化T細胞を標的とするのに有用なものである。例えば、特定の細胞型（例えば、内皮細胞、B細胞、破骨細胞、又は活性化T細胞）によって発現された細胞表面受容体に免疫特異的に結合する抗体を、本発明の抗体又はフラグメントに融合又はコンジュゲートさせてもよい。ポリペプチドを抗体又は抗体フラグメントに融合又はコンジュゲートさせるための方法は当分野で公知である。例えば米国特許第5, 336, 603号、5, 622, 929号、5, 359, 046号、5, 349, 053号、5, 477, 851号、及び5, 112, 946号；ヨーロッパ特許EP 307, 434号及びEP 367, 166号；国際公開WO 96 / 04388号及びWO 91 / 06570号；Ashkenaziら, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535-10539；Zhengra, 1995, J. Immunol. 154:5590-5600；Vilら, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-11341（これらの文献を参照によりその全体を組み入れる）を参照のこと。

10

【0151】

抗インテグリン_{v₃}抗体の更なる融合タンパク質は、遺伝子シャフリング、モチーフシャフリング、エキソンシャフリング、及び/又はコドンシャフリング（まとめて「DNAシャフリング」という）の技術を用いて生成することができる。DNAシャフリングを用いて、本発明の抗体又はそのフラグメント（例えばより高い親和性及びより低い解離速度を有する抗体又はそのフラグメント）の活性を変えることができる。概説として、米国特許第5, 605, 793号、5, 811, 238号、5, 830, 721号、5, 834, 252号及び5, 837, 458号、及びPattenら, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8:724-33；Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82；Hanssonら, 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76；Lorenzo及びBlasco, 1998, Biotechniques 24(2):308-313（これらの特許及び発表を参照によりその全体を本明細書に組み入れる）を参照のこと。抗体若しくはそのフラグメント、又はコードされた抗体若しくはそのフラグメントを、組み換え前にエラープローンPCR、ランダムヌクレオチド挿入、又は他の方法によるランダム突然変異誘発に供することによって変えることができる。インテグリン_{v₃}と免疫特異的に結合する抗体又はそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドを、少なくとも1つの異種分子の少なくとも1つの成分、モチーフ、切片（section）、部分、ドメイン、断片等と組み換えることができる。

20

30

【0152】

さらに、抗体又は抗体フラグメントは、精製を容易にするためにペプチドなどのマーカール配列と融合させることができる。特定の実施形態においては、マーカールアミノ酸配列は、市販される多数のものの中で、とりわけpQEベクター（QIAGENTM, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311）で提供されるタグなどのヘキサヒスチジンペプチドである。Gentzら, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824に記載されるように、例えば、ヘキサヒスチジンペプチドは、融合タンパク質の精製にとって好都合である。精製に有用な他のペプチドタグとしては、限定するものではないが、インフルエンザ・ヘマグルチニンタンパク質由来のエピトープに対応するヘマグルチニン「HA」タグ（Wilsonら, 1984, Cell 37: 767）、及び「flag」タグが挙げられる。

40

【0153】

別の実施形態において、本発明の抗体又はそのフラグメント若しくは変異型を、診断剤又は検出可能な薬剤にコンジュゲートさせる。こうした抗体は、特定の治療の効力を決定する等の、臨床試験手順の一部として、疾患又は障害の発達又は進行をモニター又は予知するのに有用であり得る。こうした診断及び検出は、限定するものではないが、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 α -ガラクトシダーゼ、又はアセチルコリンエステラーゼ等の種々の酵素；限定するものではないが、ストレプトアビジン/ビオ

50

チン、及びアビジン/ビオチン等の人工 (prosthetic) 基；限定するものではないが、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロライド又はフィコエリトリン等の蛍光物質；限定するものではないが、ルミノール等の発光物質；限定するものではないが、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びエクオリン等の生物発光物質；限定するものではないが、ヨウ素 (^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{121}I)、炭素 (^{14}C)、硫黄 (^{35}S)、トリチウム (^3H)、インジウム (^{115}In 、 ^{113}In 、 ^{112}In 、 ^{111}In)、及びテクネチウム (^{99}Tc)、タリウム (^{201}Tl)、ガリウム (^{67}Ga 、 ^{68}Ga)、パラジウム (^{103}Pd)、モリブデン (^{99}Mo)、キセノン (^{133}Xe)、フッ素 (^{18}F)、 ^{153}Sm 、 ^{177}Lu 、 ^{159}Gd 、 ^{149}Pm 、 ^{140}La 、 ^{175}Yb 、 ^{166}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{47}Sc 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{42}Pr 、 ^{105}Rh 、 ^{97}Ru 、 ^{68}Ge 、 ^{57}Co 、 ^{65}Zn 、 ^{85}Sr 、 ^{32}P 、 ^{153}Gd 、 ^{169}Yb 、 ^{51}Cr 、 ^{54}Mn 、 ^{75}Se 、 ^{113}Sn 、及び ^{117}Tl 等の放射性物質；種々の陽電子放射断層撮影法を用いた陽電子放射金属、非放射性常磁性金属イオン、及び特定の放射性同位体に放射標識される、又はコンジュゲートされる分子、を含むが、これらに限定されない検出可能な物質に抗体をカップリングさせることによって達成することができる。

【0154】

本発明はさらに、治療用部分にコンジュゲートした抗体又は抗体フラグメントの使用も包含する。抗体又は抗体フラグメントは、例えば、細胞毒、例えば、細胞増殖抑制剤、若しくは細胞破壊薬、治療成分、又は放射性金属イオン、例えば、放射体などの治療用部分に結合することができる。細胞毒又は細胞毒性薬剤には、細胞に有害な任意の薬剤が含まれる。これらの例には、パクリタクセル、サイトカラシン B、グラミシジン D、エチジウムブロマイド、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポサイド、ピンクリスチン、ピンブラスチン、コルヒチン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、ジオキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシン D、1-デヒドロ試験ステロン、糖質コルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール及びピューロマイシン、並びにこれらの類似体又はホモログが含まれる。治療用部分には、代謝拮抗剤 (例えば、メトトレキセート、6-メルカプトプリン、及び6-チオグアニン、シタラビン、5-フルオロウラシル、ダカルバジン)、アルキル化剤 (例えば、メクロエタミン、チオテパ、クロラムブシル、メルファラン、カルムスチン (BCNU)、ロムスチン (CCNU)、シクロホスファミド、プスルファン、ジプロモマニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシン C、及びシスジクロロジアミン、プラチナ (II) (DDP)、シスプラチン)；アントラサイクリン系 (例えば、ダウノルピシン (以前ダウノマイシン)、ドキシソルピシン)；抗生物質類 (例えば、ダクチノマイシン (以前アクチノマイシン)、プレオマイシン、ミトラマイシン、及びアントラマイシン (AMC))；アウリスタチン分子 (例えば、アウリスタチン PHE、プリオスタチン 1、ソラスタチン 10 (Woykeら、Antimicrob. Agents Chemother. 46:3802-8(2002)、Woykeら、Antimicrob. Agents Chemother. 45:3580-4(2001)、Mohammadら、Anticancer Drugs 12:735-40(2001)、Wallら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 266:76-80(1999)、Mohammadら、Int. J. Oncol. 15:367-72(1999))を参照。これらすべてを参照により本明細書に組み入れる)；有糸分裂阻害剤 (例えば、ピンクリスチン及びピンブラスチン)；ホルモン (例えば、糖質コルチコイド、プロジェスタチン、アンドロゲン、及びエストロゲン)；DNA修復酵素阻害剤 (例えば、エトポシド又はトポテカン)；キナーゼ阻害剤 (例えば、化合物 ST1571、メシル酸イマチニブ (Kantarjianら、Clin Cancer Res. 8(7):2167-76(2002))、並びに、米国特許第 6,245,759号、第 6,399,633号、第 6,383,790号、第 6,335,156号、第 6,271,242号、第 6,242,196号、第 6,218,410号、第 6,218,372号、第 6,057,300号、第 6,034,053号、第 5,985,877号、第 5,958,769号、第 5,925,376号、第 5,922,844号、第 5,911,995号、第 5,872,22

10

20

30

40

50

3号、第5,863,904号、第5,840,745号、第5,728,868号、第5,648,239号、及び第5,587,459号に開示された化合物)、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(例えば、R115777、BMS214662、並びに米国特許第6,458,935号、第6,451,812号、第6,440,974号、第6,436,960号、第6,432,959号、第6,420,387号、第6,414,145号、第6,410,541号、第6,410,539号、第6,403,581号、第6,399,615号、第6,387,905号、第6,372,747号、第6,369,034号、第6,362,188号、第6,342,765号、第6,342,487号、第6,300,501号、第6,268,363号、第6,265,422号、第6,248,756号、第6,239,140号、第6,232,338号、第6,228,865号、第6,228,856号、第6,225,322号、第6,218,406号、第6,211,193号、第6,187,786号、第6,169,096号、第6,159,984号、第6,143,766号、第6,133,303号、第6,127,366号、第6,124,465号、第6,124,295号、第6,103,723号、第6,093,737号、第6,090,948号、第6,080,870号、第6,077,853号、第6,071,935号、第6,066,738号、第6,063,930号、第6,054,466号、第6,051,582号、第6,051,574号、及び第6,040,305号に開示された化合物);トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、カンプトテシン、イリノテカン、SN38、トポテカン、9アミノカンプトテシン、GG211(GI147211)、DX8951f、IST622、ルビテカン、ピラゾロアクリジン、XR5000、サントピン、UCE6、UCE1022、TAN1518A、TAN1518B、KT6006、KT6528、ED110、NB506、ED110、NB506、レベッカマイシン、及びブルガレイン)、ヘキスト色素33342及びヘキスト色素33258、ニチジン(nitidine)、ファガロニン(fagaronine)、エピベルベリン(epiberberine)、コラリン(coralyne)、ベータラパコン、BC41などのDNA副溝結合物質、並びに、これらの薬学的に許容される塩、溶媒和化合物、クラスレート、及びプロドラッグが含まれるが、これらに限定されるものではない(例えば、Rothenberg, M.L., Annals of Oncology 8:837-855(1997);及びMoreau, P.ら、J. Med. Chem. 41:1631-1640(1998)参照)、アンチセンス・オリゴヌクレオチド(例えば、米国特許第6,277,832号、第5,998,596号、第5,885,834号、第5,734,033号、及び第5,618,709号に開示した化合物);免疫調節剤(例えば、抗体とサイトカイン);抗体;及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤(例えば、リン酸フルダラビン及び2-クロロデオキシアデノシン)でもよい。

【0155】

さらに、抗体又は抗体フラグメントは、所与の生物学的反応を改変する治療用部分又は薬剤部分にコンジュゲートさせてもよい。治療用部分又は薬剤部分は、解釈を古典的な化学治療薬に限定するべきではない。例えば、薬剤部分は、望ましい生物学的活性を保持するタンパク質、ポリペプチド又はペプチドであってもよい。そのようなタンパク質には、例えば、アブリン、リシンA、プソイドモナスエキソトキシン、コレラトキシン、又はジフテリアトキシンなどの毒素、TNF、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、神経増殖因子、血小板由来増殖因子、組織プラスミノゲンアクチベータ、アポトーシス薬、例えば、TNF- α 、TNF- β 、AIM-I(国際公開WO97/33899号参照)、AIM-II(国際公開WO97/34911号参照)、Fasリガンド(Takahashiら、1994、J. Immunol., 6:1567-1574)、VEGF(国際公開WO99/23105号参照)、又は、例えば、リンフォカイン(例えば、インターロイキン-1(「IL-1」)、インターロイキン-2(「IL-2」)、インターロイキン-4(「IL-4」)、インターロイキン-6(「IL-6」)、インターロイキン-9(IL-9)、インターロイキン-10(IL-10)、インターロイキン-12(IL-12)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(「GM-CSF」)、及び顆粒球コロニー刺激因子(「G-CSF」)、又は増殖因子(例えば、成長ホルモン(「GH」))な

どの生物反応調節剤であってもよい。

【0156】

さらに、放射性金属イオン、例えば、 ^{213}Bi などの放射体、又は、限定されるものではないが、 ^{131}In 、 ^{131}Lu 、 ^{131}Y 、 ^{131}Ho 、 ^{131}Sm を含む放射性金属イオンをポリペプチドに結合するのに有用な大環状キレート化剤などの治療用部分に、抗体又は抗体フラグメントを結合することができる。ある実施形態では、大環状キレート化剤は、リンカーを介して抗体に結合可能な1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N'',N'''四酢酸(DOTA)である。そのようなリンカー分は、一般的に当技術分野で公知であり、Denardoら、1998, Clin Cancer Res. 4(10):2483-90; Petersonら、1999, Bioconjug. Chem. 10(4):553-7; 及び Zimmermanら、1999, Nucl. Med. Biol. 26(8):943-50に記載されている。これらのそれぞれの全体を参照により本明細書に組み入れる。

【0157】

抗体に治療用部分を結合する技法は周知であり、例えば、Arnonら、"Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeldら編、243-56(Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstromら、"Antibodies For Drug Delivery", Controlled Drug Delivery第2版Robinsonら編、623-53(Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications, Pincheraら編、475-506(1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwinら編、303-16(Academic Press 1985), 及びThorpeら、1982, Immunol. Rev. 62:119-58を参照。

【0158】

あるいは、Segalによって、米国特許第4,676,980号(この全体を参照により本明細書に組み入れる)に記載されるように、二次抗体に抗体を結合させて、抗体異種コンジュゲートを形成させることもできる。

【0159】

インテグリン $\alpha_v\beta_3$ に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントにコンジュゲートされる治療用部分、薬剤又は抗体は、被験体における特定の障害に望ましい予防効果又は治療効果を達成するように選ばれるべきである。どの治療用部分又は薬剤にインテグリン $\alpha_v\beta_3$ に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントに結合するかを決める際、臨床医又は他の医学専門家は、疾患の性質、疾患の重篤度及び被験体の状態を考慮するべきである。

【0160】

抗体はまた、固相担体に結合させてもよく、これは特に、標的抗原のイムノアッセイ又は精製に有用である。そのような固相担体には、ガラス、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニール又はポリプロピレンが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0161】

本明細書に記載されるものなどの治療用部分又は薬剤は、当技術分野で周知の技術を用いて抗体以外のインテグリン $\alpha_v\beta_3$ アンタゴニストにコンジュゲートさせる。

【0162】

4.2 インテグリン $\alpha_v\beta_3$ に対して免疫特異的な抗体を同定する方法

本発明は、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ に対して免疫特異的なアンタゴニスト、特に、VITAXIN(登録商標)及び/又はLM609と同じエピトープに特異的に結合する抗体を同定するための方法を提供する。ヒト β_3 鎖の171、173及び/又は174番目の残基の変異は、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ ヘテロダイマーに対するVITAXIN(登録商標)抗体及び/又はLM609抗体の結合を破壊することが見出されている。VITAXIN(登録商標)及びLM609はマウスインテグリン $\alpha_v\beta_3$ に結合しないが、VITAXIN

10

20

30

40

50

IN (登録商標) 及び LM609 は、ヒト鎖のアミノ酸 164 ~ 202 に対応するマウス鎖の領域がヒト鎖のアミノ酸 164 ~ 202 で置換された改変マウスインテグリン_{v₃}には結合することが見出されている。特定の実施形態において、アミノ酸置換は、例えば、インテグリン_{v₃}のリガンド特異性を变化させるため及び/又はこれらのサブユニット鎖のヘテロダイマー化を破壊するために、インテグリン_{v₃}のサブユニット中でなされる。好ましくは、このインテグリン_{v₃}はヒトである。特定の実施形態において、このようなアミノ酸置換は、インテグリン_{v₃}の特定のアンタゴニストと特定のインテグリン_{v₃}エピトープとの特異的相互作用を破壊する。好ましい実施形態において、これらのアミノ酸置換は、リガンド結合特異性、好ましくは LM609 及び/又は VITAXIN (登録商標) のリガンド結合特異性を付与するインテグリンサブユニットの領域内、特にヒト₃の 164 ~ 202 番目の残基でなされる。あるいは、ヒト₃鎖の 164 ~ 202 番目の残基に対応するマウス鎖残基が、ヒト₃の 164 ~ 202 番目の残基で置換される。このようなマウス-ヒトキメラは、ヒト₃の領域 164 ~ 202 に結合するがマウスインテグリン_{v₃}には結合しないアンタゴニストについてスクリーニングするために使用することができる。

【0163】

好ましい実施形態において、これらのアミノ酸置換は、₃サブユニット中でなされる。特定の実施形態において、ヒト₃残基は、表2中に記載されるようにラット残基で置換される。一実施形態において、位置171におけるヒト残基 Glu のラット残基 Glu への置換(「変異A」)は、LM609へのインテグリン_{v₃}の結合を破壊する。この同じ変化は、VITAXIN (登録商標)への結合を破壊する。別の実施形態において、それぞれ位置173及び位置174におけるヒト残基 Leu 及び Glu のラット残基 Ile 及び Lys への置換(「変異B」)は共に、VITAXIN (登録商標)への結合を破壊し、抗ラット₃抗体への結合を増大させる。なお別の実施形態において、それぞれ位置179及び位置182におけるヒト残基 Asp 及び Thr のラット残基 Thr 及び Ser への置換(「変異C」)は、抗ラット₃抗体に対する結合特異性を付与する。変異A及び変異Cの組み合わせ(3つの置換された残基)は、マウス抗ラット₃抗体に対する結合特異性を付与し、VITAXIN (登録商標)に対する結合を破壊する。特定の好ましい実施形態において、アミノ酸171、173及び174は、VITAXIN (登録商標)に対する結合を破壊するために置換することができる。代替的な好ましい実施形態において、アミノ酸171、173、174、179及び182は、LM609及びヒト化抗インテグリン_{v₃}抗体(例えば、VITAXIN (登録商標))に対するインテグリン_{v₃}の結合を破壊するために置換することができる。このような置換は好ましい例であり、限定ではない。このような置換されたサブユニットは例示に過ぎず限定するものではない。抗体結合を担うと同定された任意のインテグリン_{v₃}領域が、種々の抗体の結合特異性を特徴付けるため及び同じ類似の結合特異性を有する抗体についてスクリーニングするために、置換された残基、欠失された残基又は挿入された残基によって変更することができる。

【0164】

インテグリン_{v₃}のアミノ酸置換されたサブユニットは、野生型インテグリン_{v₃}に結合するが改変形態には結合しないモノクローナル抗体、又はヒト_{v₃}由来の対応する領域で置換された領域を有するマウス_{v₃}インテグリンに結合するが野生型マウスインテグリン_{v₃}には結合しないモノクローナル抗体を同定することによって、特定のエピトープに対する特異的親和性を有する抗体をスクリーニングするために使用することができる。さらに、本発明は、ヘテロダイマー化した_{v₃}に結合するが、ヘテロダイマー中に含まれていない場合には_v鎖にも₃鎖にも結合しないモノクローナル抗体を同定するための方法を提供する。このようなスクリーニングは、例えば、変異体_{v₃}又は個々の_v鎖若しくは₃鎖を組換え的に発現するために野生型インテグリン_{v₃}を発現しない細胞システムを使用して、当該分野で公知の抗体特異性をアッセイするための任意の慣用的な方法によって達成することができる。このようなスクリーニング

方法から同定された抗体は、インテグリン ν_3 媒介性の疾患及び障害（歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候が含まれるがこれらに限定されない）の予防、治療、管理及び緩和のために有用であり得る。このような抗体が、本発明によって企図される方法及び組成物において使用することができることもまた企図される。好ましくは、これらの抗体は、LM609でもVITAXIN（登録商標）でも、1以下、2以下、5以下、8以下又は10以下のアミノ酸の置換、欠失又は挿入を有するLM609又はVITAXIN（登録商標）のCDR（すなわち、CDRの1つ、2つ、3つ、4つ若しくは5つ又は重鎖のCDR3）を有する抗体でも、それらの抗原結合部位でもない。

【表2】

表2

ヒト $\beta 3$	変異A	変異B		変異C	
変異体	(Glu-Gln)	(Leu-Ile),(Glu-Lys)		(Asp-Thr),(Thr-Ser)	
A1(A,C)	E171Q			D179T	T182S
A6	E171Q				
B1		L173I	E174K		
C14				D179T	T182S
C16				D179T	T182S
ABC17	E171Q	L173I	E174K	D179T	T182S

10

20

【0165】

4.3 インテグリン ν_3 アンタゴニストと組み合わせて使用される他の薬剤

本発明は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト（例えば、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体）及び/又はインテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体以外の少なくとも1種の予防薬若しくは治療薬を含む組成物、並びに1つ又は複数のこれらの組成物をそれを必要とする被験体に投与するステップを含む、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を予防、治療、管理又は緩和するための方法を提供する。治療薬又は予防薬には、低分子、合成薬物、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、核酸（例えば、アンチセンスヌクレオチド配列、三重螺旋及び生物学的に活性なタンパク質、ポリペプチド又はペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むがこれらに限定されない、DNAヌクレオチド及びRNAヌクレオチド）、抗体、合成又は天然の無機分子、擬似薬剤並びに合成又は天然の有機分子が含まれるがこれらに限定されない。歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候の予防、治療、管理又は緩和のために有用であることが既知であるか、そのために使用されてきたか、又はそのために現在使用されている任意の薬剤が、本明細書中に記載される発明に従って、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体と組み合わせて使用することができる。例えば、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を治療、予防、管理又は緩和するために使用されてきたか又はそのために現在使用されている予防薬又は治療薬に関する情報については、Physician's Desk Reference（第57版、2003）を参照のこと。このような薬剤の例には、鎮痛剤、抗炎症剤、歯科調製物、抗関節炎剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、抗生物質（PeriostatTMを含む）、キレート化剤、酢酸亜鉛（Galzin（登録商標））、骨代謝調節剤、ホルモン、ビタミン及び免疫調節剤が含まれるがこれらに限定されない。

30

40

【0166】

4.3.1 鎮痛剤

本発明の組成物と方法において、当業者に公知の任意の鎮痛薬を使用することができる

50

。本発明で使用できる鎮痛薬の非限定例には、NSAID、サリチル酸類、アセトミノフェン、麻酔薬、及び非麻酔薬と抗不安薬の組合せがある。

【0167】

鎮痛薬とその用量、投与経路及び推奨用量は当該分野で公知であり、Physician's Desk Reference (第57版、2003)のような文献に記載されている。

【0168】

4.3.2 抗炎症剤

本発明の組成物と方法において、当業者に公知の抗炎症剤を使用することができる。本発明で使用可能な抗炎症剤の非限定例には以下がある：非ステロイド抗炎症剤 (NSAID)、ステロイド抗炎症剤、ベータアゴニスト、抗コリン作動薬、及びメチルキサンチン。NSAIDの例には、特に限定されないが、アスピリン、イブプロフェン、セレコキシブ (CELEBREXTM)、ジクロフェナック (VOLTARENTM)、エトドラック (LODINETM)、フェノプロフェン (NALFONTM)、インドメタシン (INDOCINTM)、ケトラック (TORADOLTM)、オキサプロジン (DAYPROTM)、ナブメントン (RELAFENTM)、スリンダック (CLINORILTM)、トルメンチン (TOLECTINTM)、ロフェコキシブ (VIOXXTM)、ナプロキセン (ALEVETM、NAPROSYNTM)、ケトプロフェン (ACTRONTM)、及びナブメントン (RELAFENTM)。そのようなNSAIDは、シクロオキシゲナーゼ (例えばCOX-1及び/又はCOX-2)を阻害することにより機能する。ステロイド抗炎症剤の例には、特に限定されないが、糖質コルチコイド、デキサメタゾン (DECADRONTM)、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニソン (DELTA SONETM)、プレドニソロン、トリアムシノロン、アズルフィジン、及びエイコサノイド (例えば、プロスタグランジン類、トロンボキサン類、及びロイコトリエン類)がある。

【0169】

抗炎症剤とその用量、投与経路及び推奨される用途は当該分野で公知であり、Physician's Desk Reference (第57版、2003)のような文献に記載されている。

【0170】

4.3.3 歯科調製物

本発明の組成物と方法において、当業者に公知の任意の歯科用薬剤を使用することができる。本発明で使用可能な歯科用薬剤の非限定例には、フルオリド、カルシウム、リンス (例えばLISTERINETM)、抗生物質 (例えば、ドキシサイクリンヒクレート、PERIOSTATTM (CollaGenex Pharmaceuticals, Inc., Newtown, ペンシルバニア州)及びAtridoxTM (Atrix Laboratories, Inc.)としても知られている)、フルオリド及びカルシウムサプリメント (例えば、FLORICALTM (Mericon Industries, Inc., Peoria, イリノイ州)、及びMONOCALTM (Mericon Industries, Inc., Peoria, イリノイ州))がある。

【0171】

さらに本発明において歯周病ワクチンも使用することができる。DeCarlo, A.ら、2003, Infect. Immun. 71(1):562-6 (ラット歯周炎モデルで歯周炎を防御することがわかっているヘモグロビンのポルフィロモナス・ギンギバリス (Porphyromonas gingival) HA2結合ドメインを周囲接種);及びRajapakse, P.ら、2002, Infection and Immunity 70(8):2480-2486 (ラット歯周炎モデルで歯周骨喪失を防御することがわかっているポルフィロモナス・ギンギバリスのRgaA-Kgpプロテイナーゼ接着複合体で免疫)を参照されたい (参照のことによりその全体が本明細書に組み込まれる)。

【0172】

歯科用薬剤とその用量、投与経路及び推奨される用途は当該分野で公知であり、Physician's Desk Reference (第57版、2003)のような文献に記載されている。

【0173】

4.3.4 抗関節炎剤

10

20

30

40

50

当業者に公知の任意の抗関節炎薬を、本発明の組成物と方法で使用することができる。本発明で使用できる抗関節炎薬の非限定例には以下がある：鎮痛薬（非限定例は、最大4000mg/dのアセトアミノフェン；フェナセチン；及びトラマドル、1日用量が200～300mgの範囲）；NSAID（非限定例には、特に限定されないが、アスピリン、ジフルニサル、ジクロフェナック、エトドラック、フェナメート、フェノプロフェン、フルピプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メチルサリチレート、ネブメトン、ナプロキシン、オキサブラジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スリンダック及びトルメチンがある）；非アセチル化サリチル酸塩、例えばサルサレート；シクロオキシゲナーゼ（COX）-2特異的阻害剤（CSI）、例えばセレコキシブ（celecoxib）とロフェコキシブ（rofecoxib）；デポ糖質コルチコイド製剤の関節内又は関節周囲注入；ヒアルロン酸の関節内注入；カプサイシンクリーム；フィブリン、軟骨破片及び他の破片を洗い流すための骨関節炎膝の多量の洗浄；及び関節置換手術。低用量NSAID、例えば1200mg/dのイブプロフェン、500mg/dのナプロキセンが、好適である。胃保護薬、例えばミソプロストール、ファモチジン又はオメプラゾールが、NSAIDと同時に使用するのに好適である。

10

20

30

40

50

【0174】

本発明の組成物はまた、以下を含むがこれらに限定されない他の非薬理学的手段と組み合わせ使用することができる：関節負荷の低下（非限定的な例は、姿勢不良の矯正であり、過度の腰部脊椎前彎症について支持し、関与した関節の過度の負荷を回避し、延長された直立、横倒し（keeling）及びしゃがみこみを回避する）；罹患した関節への熱の適

【0175】

抗血管形成薬とその用量、投与経路及び推奨される用途は当該分野で公知であり、Physician's Desk Reference（第57版、2003）のような文献に記載されている。

【0176】

4.3.5 メタロプロテイナーゼ阻害剤

本発明の組成物と方法において、当業者に公知の任意のメタロプロテイナーゼ阻害剤を使用することができる。メタロプロテイナーゼの阻害剤の非限定例には以下がある：マリマスタット、BB94（パチマスタット：[4-（N-ヒドロキシアミノ）-2R-イソブチル-3S-チエニル-チオメチル]-スクシニル-]L-フェニルアラニン-N-メチルアミド；British Pharmaceuticals Limited（Oxford、英国）、ストレプトミセス（Streptomyces）メタロプロテイナーゼ阻害剤（SMPI）、BB-3103、及びメタロプロテイナーゼの組織阻害剤（例えば、TIMP-1、TIMP-2及びTIMP-3）。

【0177】

メタロプロテイナーゼ阻害剤とその用量、投与経路及び推奨される用途は当該分野で公知であり、Physician's Desk Reference（第57版、2003）のような文献に記載されている。

【0178】

4.3.6 抗生物質

本発明の組成物と方法において、当業者に公知の任意の抗生物質を使用することができる。抗生物質の非限定例には、ペニシリン、ドキシサイクリン、セファロsporin、イミペネム、アキストレオナム、バンコマイシン、シクロセリン、バシトラシン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、クリンダマイシン、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ゲンタマイシン、アミカシン、カナマイシン、ネオマイシン、スペクチノマイシン、トリメトプリム、ノルフロキサシン、リファンピン、ポリミキシン、アンホテリシンB、ナイスタチン、ケトカナゾール、イソニアジド、メトロニダゾール、及びペンタミジンがある。

【0179】

抗生物質とその用量、投与経路及び推奨される用途は当該分野で公知であり、Physicia

n's Desk Reference (第57版、2003)のような文献に記載されている。

【0180】

4.3.7 骨代謝調節剤

骨代謝調節剤には以下が含まれるがこれらに限定されない：ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、融合タンパク質、核酸分子、低分子、擬似薬剤、合成薬物、無機分子及び有機分子。骨代謝を調節するために有用であることが既知であるか、そのために使用されてきたか、又はそのために現在使用されている任意の薬剤又は治療が、本明細書中に記載される発明に従って、インテグリン_{v₃}アンタゴニストと組み合わせて使用することができる。骨代謝調節剤の非限定的な例には以下が含まれる：ホスフェート、水酸化アルミニウム、炭酸アルミニウムゲル、マグネシウム、ビタミンD、カルシトリオール、ビタミンD₂（エルゴカルシフェロール）、ビタミンD₃（コレカルシフェロール）、カルシウム、リチウム、糖質コルチコイド、ビホスホネート又はそれらの薬学的に許容される塩若しくはエステル（非限定的な例は、アレンドロネート、クロドロネート、エチドロネート、イバンドロネート、パミドロネート、リセドロネート、チルドロネート（tiludronate）及びゾレドロネートである）、カルシトニン、プリカマイシン（ミトラマイシン）、硝酸ガリウム、エストロゲン、プロゲステロン、エストロゲンアンタゴニスト（例えばタモキシフェン）、エストロゲンレセプターモジュレータ、アンドロゲンレセプターモジュレータ、細胞傷害性剤又は抗増殖剤、マトリックスメタロプロテインゼインヒビター、表皮由来増殖因子、線維芽細胞由来増殖因子又は血小板由来増殖因子のインヒビター、VEGFのインヒビター、増殖因子又は増殖因子レセプターに対する抗体、Flk-1/KDR、Flt-1、Tck/Tie-2又はTie-1のインヒビター、カテプシンKインヒビター、破骨細胞プロトンATPaseのインヒビター、ウロキナーゼプラスミノゲンアクチベータ（u-PA）のインヒビター、腫瘍特異的抗体-インターロイキン-2融合タンパク質、HMG-CoAレダクターゼのインヒビター（非限定的な例は、Lovastatin、Pravastatin、Fluvastatin、Statin、Simvastatin、セリバスタチン、レスコール、リピトール、ロバスタチン及びAtorvastatinである）、プレニル化インヒビター、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼインヒビター又は二重ファルネシル/ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼインヒビター、副甲状腺ホルモン又は副甲状腺ホルモンフラグメント（非限定的な例は、外因性PTHアナログである1-34PTHがある）、成長ホルモン、米国特許第6,472,402号及び同第6,482,411号に開示される分子、あるいはそれらの組み合わせ。骨代謝調節治療の非限定的な例には、腎透析及び手術が含まれる。

【0181】

骨代謝調節剤及び治療並びにそれらの投薬量、投与経路及び推奨される用法は当該分野で公知であり、Physician's Desk Reference (第57版、2003)のような文献中に記載されている。

【0182】

4.3.8 ホルモン

本発明の組成物と方法において、当業者に公知の任意のホルモン剤を使用することができる。本発明の組成物と方法で使用可能なホルモン剤の非限定例には、カルシトニン、糖質コルチコイド、プロゲステロン、アンドロゲン及びエストロゲンがある。

【0183】

ホルモン剤とその用量、投与経路及び推奨される用途は当該分野で公知であり、Physician's Desk Reference (第57版、2003)のような文献に記載されている。

【0184】

4.3.9 免疫調節剤

当業者に周知の任意の免疫調節剤は、本発明の組成物及び方法において使用することができる。本発明に従って使用することができる免疫調節剤の非限定的な例には、化学療法剤及び化学療法剤以外の免疫調節剤が含まれる。化学療法剤の例には以下が含まれるがこ

れらに限定されない：メトトレキセート、シクロスポリンA、マロノニトリロアミド (malononitriloamide) (例えば、レフルノミド)、シスプラチン、イフォスファミド、タキサン (例えば、タキソール及びパクリタキセル)、トポイソメラーゼIインヒビター (例えば、CPT-11、トポテカン、9-AC及びGG-211)、ゲムシタピン、ピノレルピン、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル (5-FU)、ロイコボリン、ピノレルピン、テモダール、サイトカラシンB、グラミシジンD、エメチン、マイトマイシン、エトボシド、テノボシド、ピンクリスチン、ピンブラスチン、コルヒチン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、ジヒドロキシアントラセンジオン (dihydroxy anthracin dione)、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1-デヒドロテストステロン、Immuran、ミノサイクリン、アザチオプリン、抗生物質 (例えば、FK506 (タクロリムス)、メチルプレドニゾロン (MP)、コルチコステロイド、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル、ラパマイシン (シロリムス)、ミゾリピン、デオキシスパガリン (deoxyspergualin)、ブレキナル (brequinar)、糖質コルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、及びピューロマイシンホモログ、並びにサイトキサン (cytoxan)。化学療法剤以外の免疫調節剤の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：抗T細胞レセプター抗体 (例えば、抗CD4抗体 (例えば、cM-T412 (Boeringer)、IDEC-CE9.1 (登録商標) (IDEC及びSKB)、mAB 4162W94、Orthoclone及びOKTcdr4a (Janssen-Cilag))、抗CD3抗体 (例えば、Nuvion(Product Design Labs)、OKT3 (Jahnsen & Johnson) 又はリツキサン (IDEC))、抗CD5抗体 (例えば、抗CD5リシン連結イムノコンジュゲート)、抗CD7抗体 (例えば、CHH-380 (Novartis))、抗CD8抗体、抗CD40リガンドモノクローナル抗体 (例えば、IDEC-131 (IDEC))、抗CD52抗体 (例えば、CAMPATH 1H (Ilex))、抗CD2抗体 (例えば、MEDI-507 (MedImmune, Inc.、国際公開第WO02/098370号及び同第WO02/069904号)、抗CD11a抗体 (例えば、Xanelim (Genentech)) 及び抗B7抗体 (例えば、IDEC-114 (IDEC))；抗サイトカインレセプター抗体 (例えば、抗IFNレセプター抗体、抗IL-2レセプター抗体 (例えば、Zenapax (Protein Design Labs))、抗IL-4レセプター抗体、抗IL-6レセプター抗体、抗IL-10レセプター抗体及び抗IL-12レセプター抗体)；CTLA4-免疫グロブリン；LFA-3TIP (Biogen、国際公開第WO93/08656号及び米国特許第6,162,432号)；可溶性サイトカインレセプター (例えば、TNF-レセプターの細胞外ドメイン又はそのフラグメント、IL-1レセプターの細胞外ドメイン又はそのフラグメント及びIL-6レセプターの細胞外ドメイン又はそのフラグメント)；サイトカイン又はそのフラグメント (例えば、インターロイキン (IL)-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-15、TNF-、TNF-、インターフェロン (IFN)-、IFN-、IFN- 及びGM-CSF)；並びに抗サイトカイン抗体 (例えば、抗IFN抗体、抗IFN-抗体、抗TNF-抗体、抗IL-1抗体、抗IL-2抗体、抗IL-4抗体、抗IL-6抗体、抗IL-8抗体 (例えば、ABX-IL-8 (Abgenix))、抗IL-9抗体、抗IL-10抗体、抗IL-12抗体、抗IL-15抗体)。

【0185】

特定の実施形態において、この免疫調節剤は化学療法剤ではない。別の実施形態において、この免疫調節剤は化学療法剤である。

【0186】

免疫療法剤及び治療並びにそれらの投薬量、投与経路及び推奨される用法は当該分野で公知であり、Physician's Desk Reference (第57版、2003)のような文献中に記載されている。

【0187】

4.3.10 キレート化剤

当業者に周知の任意のキレート化剤を、本発明の組成物及び方法において使用すること

ができる。キレート化剤の非限定的な例には、D - ペニシラミン (Cuprimine (登録商標)) 及び Depen (登録商標))、トリエンチン (Syprine) 及びテトラチオモリブデートが含まれる。

【0188】

キレート化剤並びにそれらの投薬量、投与経路及び推奨される用法は当該分野で公知であり、Physician's Desk Reference (第57版、2003) のような文献中に記載されている。

【0189】

4.3.11 ビタミン及びミネラル

当業者に周知の任意のビタミン及び/又はミネラルを、本発明の組成物及び方法において使用することができる。ビタミン及びミネラルの非限定的な例には、マグネシウム、カルシウム、ビタミンC化合物、ビタミンB化合物 (例えば、ビタミンB6 (ピリドキシン)) 及びビタミンD化合物が含まれる。好ましくは、マルチビタミン及びミネラルサプリメントが、本発明に従って使用される。

【0190】

ビタミン及びミネラル並びにそれらの投薬量、投与経路及び推奨される用法は当該分野で公知であり、Physician's Desk Reference (第57版、2003) のような文献中に記載されている。

【0191】

4.3.12 抗ウイルス剤

当業者に周知の任意の抗ウイルス剤を、本発明の組成物及び方法において使用することができる。抗ウイルス剤の非限定的な例には以下が含まれる：タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、融合タンパク質抗体、核酸分子、有機分子、無機分子、及びウイルスのそのレセプターへの付着、ウイルスの細胞中への内在化、ウイルスの複製又は細胞からのウイルスの放出を阻害又は低下する低分子。特に、抗ウイルス剤には以下が含まれるがこれらに限定されない：ヌクレオシドアナログ (例えば、ジドブジン、アシクロビル、ガンシクロビル、ピダラビン、イドクスウリジン、トリフルウリジン (trifluridine)) 及びリバビリン)、フォスカルネット (foscarnet)、アマンタジン、リマンタジン、サキナビル、インジナビル、リトナビル、 α -インターフェロン、 β -インターフェロン及び他のインターフェロン、並びに AZT。

【0192】

特定の実施形態において、この抗ウイルス剤は、ウイルス抗原に対して免疫特異的な免疫調節剤である。本明細書中で使用する場合、用語「ウイルス抗原」には以下が含まれるがこれらに限定されない：免疫応答を惹起し得る任意のウイルス性のペプチド、ポリペプチド及びタンパク質 (例えば、RSV F糖タンパク質、RSV G糖タンパク質、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼ、インフルエンザウイルス血球凝集素)。ウイルス感染疾患の治療のために本発明において有用な抗体には、病原性ウイルスの抗原に対する抗体が含まれるがこれらに限定されず、これには例として以下が含まれるがこれらに限定されない：アデノウイルス (例えば、マストアデノウイルス及びアビアデノウイルス (avian adenovirus))、パラミクソウイルス科 (例えば、パラミクソウイルス、パラインフルエンザウイルス1、ニューモウイルス亜科 (例えば、ニューモウイルス、ヒトRSウイルス))、及びメタニューモウイルス (例えば、トリニューモウイルス及びヒトメタニューモウイルス))、ピコルナウイルス科及び (例えば、ライノウイルス)。ウイルス感染疾患の予防又は治療のために有用な入手可能な抗体の特定の例には、RSVの治療のために有用なヒト化抗体である SYNAGIS (登録商標) (MedImmune, Inc.; 国際公開第WO 02/43660号) が含まれるがこれに限定されない。

【0193】

抗ウイルス剤及び治療並びにそれらの投薬量、投与経路及び推奨される用法は当該分野で公知であり、Physician's Desk Reference (第57版、2003) のような文献中に記載されている。

【0194】

10

20

30

40

50

4.4 予防的使用及び治療的使用

4.4.1 歯周疾患の治療

本発明は、歯周疾患又はその症状を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン v_3 アンタゴニストをそれを必要とする被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、歯周疾患又はその症状を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン v_3 アンタゴニスト及びインテグリン v_3 アンタゴニスト以外の少なくとも1種の治療（例えば、上記セクション4.3において開示されたような予防薬又は治療薬）を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。特定の実施形態において、本発明は、歯周疾患又はその症状を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の以下の治療のうち少なくとも1種の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗生物質、手術、抗炎症剤、免疫調節剤、抗関節炎剤、ホルモン療法、CO₂レーザー治療、根面平滑化及び/又は骨代謝調節剤。好ましくは、このインテグリン v_3 アンタゴニストは、インテグリン v_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントである。特定の実施形態において、この抗体はVITAXINTMである。

10

【0195】

一実施形態において、本発明は、歯周疾患又はその症状を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量のPerioStatTMの用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、歯周疾患又はその症状を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量のビスホスフォネートの用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、歯周疾患又はその症状を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の抗炎症剤（例えば、NSAID）の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、歯周疾患又はその症状を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の抗ポルフィロモナス・ジンジバリスHA2結合ドメインIgGの用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

20

30

【0196】

本発明の組成物及び方法は、歯周疾患についての治療の第1、第2、第3又は第4のラインとして使用することができる。本発明は、このような疾患についての従来の治療に対して不応性である被験体において歯周疾患又はその症状を管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせてこの被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、このような疾患についての既存の単一の薬剤治療に対して不応性である被験体において歯周疾患又はその症状を管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせてこの被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、治療されている被験体にとって従来の治療があまりに毒性である（すなわち、許容できない副作用又は我慢できない副作用を生じる）ことを証明したか証明し得る場合の、歯周疾患の管理又は治療のための代替的方法を提供する。さらに、本発明は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量

40

50

と組み合わせて投与するステップによる、治療された患者又は疾患活性を有さない患者において歯周疾患の再発を予防するための方法を提供する。

【0197】

上記実施形態の各々において、インテグリン ν_3 アンタゴニストをコードする核酸が、インテグリン ν_3 アンタゴニストの代わりにか、又はインテグリン ν_3 アンタゴニストと組み合わせて投与することができる。

【0198】

歯周疾患には、歯肉炎、歯周炎及び歯周症が含まれるがこれらに限定されない。

【0199】

4.4.2 関節置換の無菌的弛緩の治療

関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン ν_3 アンタゴニストをそれが必要とする被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト及びインテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の少なくとも1種の治療（例えば、上記セクション4.3において開示されたような予防薬又は治療薬）を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。関節置換の無菌的弛緩に関連する症状の非限定的な例には炎症及び関節炎が含まれる。

【0200】

特定の実施形態において、本発明は、関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の以下の治療のうち少なくとも1種の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗生物質、手術、抗炎症剤、免疫調節剤、抗関節炎剤、ホルモン療法、及び/又は骨代謝調節剤。好ましくは、このインテグリン ν_3 アンタゴニストは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントである。特定の実施形態において、この抗体は V I T A X I N^{T M} である。

【0201】

一実施形態において、本発明は、関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量のビスホスフォネートの用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の抗炎症剤（例えば N S A I D）の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の抗関節炎剤の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量のメタロプロテインナーゼ阻害剤の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

【0202】

本発明の組成物及び方法は、関節置換の無菌的弛緩についての治療の第1、第2、第3又は第4のラインとして使用することができる。本発明は、このような疾患についての従来の治療に対して不応性である被験体において関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効

10

20

30

40

50

量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション 4.3 において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせてこの被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、このような疾患についての既存の単一の薬剤治療に対して不応性である被験体において関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション 4.3 において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせてこの被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、治療されている被験体にとって従来の治療があまりに毒性である（すなわち、許容できない副作用又は我慢できない副作用を生じる）ことを証明したか証明し得る場合の、関節置換の無菌的弛緩の管理又は治療のための代替的方法を提供する。さらに、本発明は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション 4.3 において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせて投与するステップによる、治療された患者又は疾患活性を有さない患者において関節置換の無菌的弛緩の再発を予防するための方法を提供する。

10

【0203】

上記実施形態の各々において、インテグリン ν_3 アンタゴニストをコードする核酸が、インテグリン ν_3 アンタゴニストの代わりにか、又はインテグリン ν_3 アンタゴニストと組み合わせて投与することができる。

20

【0204】

特定の実施形態において、関節の無菌的弛緩は、臀部又は膝の無菌的弛緩である。

【0205】

4.4.3 ウィルソン病

ウィルソン病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン ν_3 アンタゴニストをそれを必要とする被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、ウィルソン病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト及びインテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の少なくとも 1 種の治療（例えば、上記セクション 4.3 において開示されたような少なくとも 1 つの他の予防薬又は治療薬）を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

30

【0206】

特定の実施形態において、本発明は、ウィルソン病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の以下の治療のうち少なくとも 1 種の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗炎症剤、免疫調節剤、キレート化剤、及び/又は酢酸亜鉛。好ましくは、このインテグリン ν_3 アンタゴニストは、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントである。特定の実施形態において、この抗体は V I T A X I N^{T M} である。

【0207】

一実施形態において、本発明は、ウィルソン病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量のキレート化剤の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、ウィルソン病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量、予防有効量又は治療有効量の D - ペニシラミンの用量、及び予防有効量又は治療有効量のピリドキシンの用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、ウィルソン病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの

40

50

用量及び予防有効量又は治療有効量の抗炎症剤（例えば、NSAID）の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、ウィルソン病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の酢酸亜鉛の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、ウィルソン病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量、予防有効量又は治療有効量のD-ペニシラミンの用量、予防有効量又は治療有効量のピリドキシンの用量、及び予防有効量又は治療有効量の酢酸亜鉛の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

10

【0208】

本発明の組成物及び方法は、ウィルソン病又はその症候についての治療の第1、第2、第3又は第4のラインとして使用することができる。本発明は、このような疾患についての従来の治療に対して不応性である被験体においてウィルソン病又はその症候を管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせてこの被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、このような疾患についての既存の単一の薬剤治療に対して不応性である被験体においてウィルソン病又はその症候を管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせてこの被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、治療されている被験体にとって従来の治療があまりに毒性である（すなわち、許容できない副作用又は我慢できない副作用を生じる）ことを証明したか証明し得る場合の、ウィルソン病又はその症候の管理又は治療のための代替的方法を提供する。さらに、本発明は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせて投与するステップによる、治療された患者又は疾患活性を有さない患者においてウィルソン病又はその症候の再発を予防するための方法を提供する。

20

30

【0209】

上記実施形態の各々において、インテグリン v_3 アンタゴニストをコードする核酸が、インテグリン v_3 アンタゴニストの代わりにか、又はインテグリン v_3 アンタゴニストと組み合わせて投与することができる。

【0210】

4.4.4 ゴーラム - スタウト病

ゴーラム - スタウト病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン v_3 アンタゴニストをそれを必要とする被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、ゴーラム - スタウト病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン v_3 アンタゴニスト及びインテグリン v_3 アンタゴニスト以外の少なくとも1種の治療（例えば、上記セクション4.3において開示されたような予防薬又は治療薬）を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

40

【0211】

特定の実施形態において、本発明は、ゴーラム - スタウト病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン v_3 アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の以下の治療のうち少なくとも1種の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗炎症剤、免疫調節剤、骨代謝調節剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、及び/又はホルモン療法

50

。好ましくは、このインテグリン_{v₃}アンタゴニストは、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントである。特定の実施形態において、この抗体はVITAXINTMである。

【0212】

一実施形態において、本発明は、ゴーラム - スタウト病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の抗炎症剤（例えばNSAID）の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、ゴーラム - スタウト病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量のメタロプロテイナーゼ阻害剤の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、ゴーラム - スタウト病又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の抗IL-6抗体の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

【0213】

本発明の組成物及び方法は、ゴーラム - スタウト病又はその症候についての治療の第1、第2、第3又は第4のラインとして使用することができる。本発明は、このような疾患についての従来の治療に対して不応性である被験体においてゴーラム - スタウト病又はその症候を管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせてこの被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、このような疾患についての既存の単一の薬剤治療に対して不応性である被験体においてゴーラム - スタウト病又はその症候を管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせてこの被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、治療されている被験体にとって従来の治療があまりに毒性である（すなわち、許容できない副作用又は我慢できない副作用を生じる）ことを証明したか証明し得る場合の、ゴーラム - スタウト病又はその症候の管理又は治療のための代替的方法を提供する。さらに、本発明は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃}アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせて投与するステップによる、治療された患者又は疾患活性を有さない患者においてゴーラム - スタウト病又はその症候の再発を予防するための方法を提供する。

【0214】

上記実施形態の各々において、インテグリン_{v₃}アンタゴニストをコードする核酸が、インテグリン_{v₃}アンタゴニストの代わりにか、又はインテグリン_{v₃}アンタゴニストと組み合わせて投与することができる。

【0215】

4.4.5 慢性中耳炎

慢性中耳炎又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン_{v₃}アンタゴニストをそれを必要とする被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、慢性中耳炎又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン_{v₃}アンタゴニスト及びインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の少なくとも1種の治療（例えば、上記セクション4.3において開示されたような予防薬又は治療薬）を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

10

20

30

40

50

【0216】

特定の実施形態において、本発明は、慢性中耳炎又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_v₃ アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の以下の治療のうち少なくとも1種の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗炎症剤、免疫調節剤、骨代謝調節剤、抗生物質、抗ウイルス剤、及び/又は外科手術。好ましくは、このインテグリン_v₃ アンタゴニストは、インテグリン_v₃ に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントである。特定の実施形態において、この抗体はVITAXINTTMである。

【0217】

一実施形態において、本発明は、慢性中耳炎又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_v₃ アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の抗生物質の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、慢性中耳炎又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_v₃ アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の骨代謝調節剤の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、慢性中耳炎又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_v₃ アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の抗炎症剤（例えば、NSAID）の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、慢性中耳炎又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_v₃ アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の抗生物質の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、慢性中耳炎又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のD-ペニシラミンの用量、予防有効量又は治療有効量の免疫調節剤の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

【0218】

本発明の組成物及び方法は、慢性中耳炎又はその症候についての治療の第1、第2、第3又は第4のラインとして使用することができる。本発明は、このような疾患についての従来の治療に対して不応性である被験体において慢性中耳炎又はその症候を管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_v₃ アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせてこの被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、このような疾患についての既存の単一の薬剤治療に対して不応性である被験体において慢性中耳炎又はその症候を管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_v₃ アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせてこの被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、治療されている被験体にとって従来の治療があまりに毒性である（すなわち、許容できない副作用又は我慢できない副作用を生じる）ことを証明したか証明し得る場合の、慢性中耳炎又はその症候の管理又は治療のための代替的方法を提供する。さらに、本発明は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_v₃ アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせて投与するステップによる、治療された患者又は疾患活性を有さない患者において慢性中耳炎又はその症候の再発を予防するための方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0219】

上記実施形態の各々において、インテグリン_{v₃} アンタゴニストをコードする核酸が、インテグリン_{v₃} アンタゴニストの代わりにか、又はインテグリン_{v₃} アンタゴニストと組み合わせて投与することができる。

【0220】

4.4.6 肥大性肺性骨関節症

肥大性肺性骨関節症又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン_{v₃} アンタゴニストをそれを必要とする被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、肥大性肺性骨関節症又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、インテグリン_{v₃} アンタゴニスト及びインテグリン_{v₃} アンタゴニスト以外の少なくとも1種の治療（例えば、上記セクション4.3において開示されたような予防薬又は治療薬）を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

10

【0221】

特定の実施形態において、本発明は、肥大性肺性骨関節症又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃} アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の以下の治療のうち少なくとも1種の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む：抗炎症剤、免疫調節剤、骨代謝調節剤、抗生物質、ホルモン療法、及び/又は外科手術。好ましくは、このインテグリン_{v₃} アンタゴニストは、インテグリン_{v₃} に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントである。特定の実施形態において、この抗体はVITAXINTMである。

20

【0222】

一実施形態において、本発明は、肥大性肺性骨関節症又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃} アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の少なくとも1種の化学療法剤の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、肥大性肺性骨関節症又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃} アンタゴニストの用量、及び予防有効量又は治療有効量の骨代謝調節剤の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、肥大性肺性骨関節症又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃} アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の抗炎症剤（例えば、NSAID）の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。別の実施形態において、本発明は、肥大性肺性骨関節症又はその症候を予防、管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃} アンタゴニストの用量及び予防有効量又は治療有効量の化学療法剤以外の免疫調節剤の用量を、それを必要とする被験体に投与するステップを含む。

30

【0223】

本発明の組成物及び方法は、肥大性肺性骨関節症又はその症候についての治療の第1、第2、第3又は第4のラインとして使用することができる。本発明は、このような疾患についての従来の治療に対して不応性である被験体において肥大性肺性骨関節症又はその症候を管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃} アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせてこの被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、このような疾患についての既存の単一の薬剤治療に対して不応性である被験体において肥大性肺性骨関節症又はその症候を管理、治療又は緩和するための方法を提供し、この方法は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン_{v₃} アンタゴニストの用量を、単独であ

40

50

るいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせてこの被験体に投与するステップを含む。本発明はまた、治療されている被験体にとって従来の治療があまりに毒性である（すなわち、許容できない副作用又は我慢できない副作用を生じる）ことを証明したか証明し得る場合の、肥大性肺性骨関節症又はその症候の管理又は治療のための代替的方法を提供する。さらに、本発明は、予防有効量又は治療有効量のインテグリン ν_3 アンタゴニストの用量を、単独であるいは予防有効量又は治療有効量の別の治療（例えば、上記セクション4.3において記載されたような予防薬又は治療薬）の用量と組み合わせて投与するステップによる、治療された患者又は疾患活性を有さない患者において肥大性肺性骨関節症又はその症候の再発を予防するための方法を提供する。

10

【0224】

上記実施形態の各々において、インテグリン ν_3 アンタゴニストをコードする核酸が、インテグリン ν_3 アンタゴニストの代わりにか、又はインテグリン ν_3 アンタゴニストと組み合わせて投与することができる。

【0225】

4.5 組成物、及び組成物の投与方法

本発明は、歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状若しくは症候、あるいはその症候の治療、管理、予防及び改善のための組成物を提供する。別の実施形態においては、組成物はインテグリン ν_3 アンタゴニストを含む。別の実施形態において、組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニストをコードする核酸分子を含む。他の実施形態においては、組成物はインテグリン ν_3 アンタゴニストと、インテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の予防薬又は治療薬を含む。好ましくは、かかる予防薬又は治療薬は、歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状若しくは症候の予防、管理、治療又は改善に有用であることが知られている、又はそれに使用されていた若しくは現在使用されているものである。別の実施形態において、組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニストをコードする核酸分子とインテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の少なくとも1つの予防薬又は治療薬を含む。好ましくは、かかる予防薬又は治療薬は、歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状若しくは症候の予防、管理、治療又は改善に有用であることが知られている、又はそれに使用されていた若しくは現在使用されているものである。別の実施形態において、組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニストとインテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の少なくとも1つの予防薬又は治療薬をコードする核酸分子を含む。好ましくは、かかる予防薬又は治療薬は、歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状若しくは症候の予防、管理、治療又は改善に有用であることが知られている、又はそれに使用されていた若しくは現在使用されているものである。歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状若しくは症候の予防、管理、治療又は改善に有用であることが知られている他の非限定的な治療薬又は予防薬の例については、セクション4.3.1から4.3.9を参照されたい。

20

30

40

【0226】

好ましい実施形態においては、本発明の組成物は医薬組成物である。かかる組成物は、

50

予防又は治療上有効な量の少なくとも1つの予防薬若しくは治療薬（例えば、インテグリン_v₃アンタゴニスト、又は他の予防薬若しくは治療薬）、及び製薬上許容される担体を含む。特定の実施形態においては、用語「製薬上許容される」は、動物、特にヒトにおける使用について、連邦政府若しくは州政府の規制当局により認可されているか又は米国薬局方若しくは他の一般的に認められた薬局方に掲げられていることを意味する。用語「担体」は、治療薬とともに投与される希釈剤、アジュバント（例えば、フロイント（Freund）のアジュバント（完全及び不完全））、賦形剤、又はビヒクルを意味する。かかる製薬用担体は水及び、落花生油、大豆油、鉱物油、胡麻油などの石油、動物、植物又は合成起源のものを含む油などの無菌の液体でありうる。水が医薬組成物を静脈内に投与するときの好ましい担体である。生理食塩水及びデキストロース及びグリセロール水溶液も、特に注射溶液用の液状担体として使用することができる。適当な医薬賦形剤は、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、コメ、コムギ粉、チョコレート、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、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。所望であれば、組成物はまた、少量の湿潤剤若しくは乳化剤、又はpH緩衝化剤を含有してもよい。これらの組成物は、溶液、懸濁剤、乳濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、粉剤、徐放製剤などの形態をとってもよい。経口製剤は、医薬グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどの標準の担体を含んでもよい。適当な医薬担体の例は、E. W. Martinによる「レミントンの製薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」に記載されている。かかる組成物は、予防又は治療上有効な量の予防薬若しくは治療薬を、好ましくは精製した形態で含有し、適当な量の担体と一緒にして、患者への適当な投与形態を提供するであろう。製剤は投与の様式に適合しなければならない。好ましい実施形態においては、医薬組成物は無菌であり、かつ被験体、好ましくは動物被験体、さらに好ましくは哺乳類被験体、そして最も好ましくはヒト被験体への投与に適切な剤形である。

【0227】

特定の実施形態においては、本発明の治療（例えば予防薬又は治療薬）を治療を必要とする領域へ局所投与することが望ましく、これは、例えば、限定されるものでないが、局所注入により、注射により、又はインプラント（シアラスチック（sialastic）膜などの膜、若しくは繊維を含む多孔質若しくは非多孔質又はゼラチン状材料である）を使うことにより達成することができる。好ましくは、予防薬若しくは治療薬を投与したときに、少なくとも1つの予防薬若しくは治療薬を吸収しない材料を使用するように注意しなければならない。

【0228】

他の実施形態においては、組成物を小胞、特にリポソームに入れて送達することができる（Langer, Science 249:1527-1533(1990); Treatら, 「Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer」, Lopez-Berestein及びFidler (編), Liss, New York, pp.353-365 (1989); Lopez-Berestein, 同書, pp.317-327を参照; 全般的に同書を参照）。

【0229】

さらに他の実施形態においては、本発明の治療を制御放出又は持続放出システムで送達することができる。一実施形態においては、ポンプを利用して制御又は持続放出を達成してもよい（Langer, 前掲; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:20; Buchwaldら, 1980, Surgery 88:507; Saudekら, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574を参照）。他の実施形態においては、ポリマー材料を利用して本発明の治療の制御又は持続放出を達成することができる（例えば、「Medical Applications of Controlled Release」, Langer及びWise (編), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); 「Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance」, Smolen及びBall (編), Wiley, New York (1984); Ranger及びPeppas, 1983, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:

61を参照；また、Levyら，1985，Science 228:190；Duringら，1989，Ann. Neurol. 25:351；Howardら，1989，J. Neurosurg. 71:105；米国特許第5,679,377号；米国特許第5,916,597号；米国特許第5,912,015号；米国特許第5,989,463号；米国特許第5,128,326号；国際公開WO99/15154号；及び国際公開WO99/20253号も参照）。持続放出製剤に使用されるポリマーの例としては、限定されるものでないが、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(エチレン-コ-酢酸ビニル)、ポリ(メタクリル酸)、ポリグリコリド(PLG)、ポリ酸無水物、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリアクリルアミド、ポリ(エチレングリコール)、ポリラクチド(PLA)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)、及びポリオルトエステルが挙げられる。好ましい実施形態においては、持続放出製剤に利用されるポリマーは不活性であって、浸出可能な不純物を含まず、貯蔵に安定で、無菌かつ生物分解性である。さらに他の実施形態においては、制御又は持続放出システムを予防又は治療上の標的、すなわち表皮の近くに配置することができ、こうして全身用量のほんの一部しか必要としなくなる(例えば、Goodson, 「Medical Applications of Controlled Release」, 前掲, vol. 2, pp.115-138 (1984)を参照)。

10

【0230】

制御放出システムはLanger (1990, Science 249:1527-1533) の総説に考察されている。当業者に公知のいずれの技術を利用して本発明の少なくとも1つの予防薬又は治療薬を含む持続放出製剤を生成してもよい。例えば、米国特許第4,526,938号、PCT公開WO91/05548号、PCT公開WO96/20698号、Ningら，1996, 「Intratumoral Radioimmunotherapy of a Human Colon Cancer Xenograft Using a Sustained-Release Gel」, Radiotherapy & Oncology 39:179-189、Songら，1995, 「Antibody Mediated Lung Targeting of Long-Circulating Emulsions」, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397、Cleekら，1997, 「Biodegradable Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular Application」, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854、及びLamら，1997, 「Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery」, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760を参照されたい。これらはそれぞれ本明細書に参照によりその全文が組み入れられる。

20

30

【0231】

特定の実施形態においては、本発明の組成物が予防薬若しくは治療薬(本発明の抗体などをコードする核酸分子である場合、核酸を*in vivo*に投与してそのコードする予防薬若しくは治療薬の発現を促進することができ、それは、核酸を、例えばレトロウイルスベクターの利用により、適当な核酸発現ベクターの部分として構築してそれが細胞内に取り込まれるように投与する(米国特許第4,980,286号を参照)ことにより、又は直接注入により、又は微粒子ボンバードメント(例えば、遺伝子銃；バイオリスティック(Biolistic)、Dupont)により、又は脂質若しくは細胞表面受容体若しくはトランスフェクション剤をコーティングすることにより、又は核に進入することが知られるホメオボックス様ペプチド(例えば、Joliotら，1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868を参照)と連結して投与することにより実施することができる。あるいは、核酸を細胞内に導入し、相同組換えにより宿主細胞DNA内に組み込ませて発現してもよい。

40

【0232】

本発明の医薬組成物は、意図する投与経路と適合しうるように製剤する。投与経路の例は、限定されるものでないが、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口、鼻内(例えば、吸入)、鼻腔内、経皮(例えば局所)、経粘膜、及び直腸投与が挙げられる。特定の実施形態においては、組成物を、ヒトに対する静脈内、皮下、筋肉内、経口、鼻腔内、腫瘍内又は局所投与用に適合させた医薬組成物として日常的方法に従って製剤する。典型的には、静脈内投与用組成物は無菌等張性バッファー水溶液である。必要な場合は、組成物はまた、可溶化剤、及び注射部位の痛みを和らげるリグノカインなどの局所麻酔薬を含ん

50

でもよい。

【0233】

本発明の予防薬又は治療薬を局所に投与するのであれば、予防薬又は治療薬を、例えば、練り歯磨き、経口用ゲル、軟膏、クリーム、経皮パッチ、ローション、ゲル、シャンプー、スプレー、エアロゾル、溶液、エマルジョンの形態、又は当業者に周知のその他の形態に製剤化してもよい。例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms」, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, PA (1995)、及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System, 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins (1999)を参照されたい。特定の実施形態において、歯周疾患のための本発明の予防薬又は治療剤は、練り歯磨き又は経口用ゲルの形態で投与する。別の実施形態において、関節障害のための本発明の予防薬又は治療薬は、軟膏、クリーム、経皮パッチ、ローション、ゲル、スプレー、エアロゾル、溶液、又はエマルジョンの形態で投与する。非スプレー型局所用剤形については、局所適用に適合性がありかつ好ましくは水より大きい動粘性を有する担体又は少なくとも1つの賦形剤を含有する粘性ないし半固体又は固体剤形が通常使用される。適当な製剤は、限定されるものでないが、溶液剤、懸濁剤、乳濁剤、クリーム剤、膏薬、粉剤、リニメント剤、軟膏などが挙げられ、これらは、所望であれば、無菌化するか、例えば浸透圧などの様々な特性に影響を与えるために助剤（例えば、保存剤、安定化剤、湿潤剤、バッファー、若しくは塩）と混合する。他の適当な局所用剤形は、活性成分を、好ましくは固体若しくは液体不活性担体と一緒に加圧揮発成分（例えば、フレオンなどの気体噴霧剤）との混合物に又はスクイズボトルにパッケージした、スプレー可能なエアロゾル製剤が挙げられる。所望であれば、加湿剤又は保湿剤を、医薬組成物及び剤形に添加してもよい。かかる添加成分の例は、当技術分野では公知である。

10

20

【0234】

本発明の組成物は、エアロゾル剤形、スプレー、ミスト又は液滴の剤形に製剤化することなどにより、鼻腔内に投与することができる。特に、本発明に従って使用する予防薬若しくは治療薬は、エアロゾルスプレーの剤形で加圧パック又は噴霧器から、適当な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適当な気体の使用により、好都合に送達することができる。加圧エアロゾルの場合、投与単位は、計量した量を送達するバルブを備えることにより決定することができる。吸入器又は吹送器に使用するために、化合物及びラクトース若しくはデンプンなどの適当な粉末基剤のパウダーミックスを含有する、例えば、ゼラチンのカプセル及びカートリッジを製剤化してもよい。

30

【0235】

本発明の組成物を経口投与する場合には、本発明の予防薬又は治療薬を経口用に、例えば、錠剤、カプセル剤、カシェ剤、ゲルカップ (gel cap) 剤、液剤、懸濁剤などの剤形で製剤することができる。錠剤又はカプセル剤は通常の方法により、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；増量剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース若しくはリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク若しくはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン若しくはグリコールデンプンナトリウム）；又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの製薬上許容される賦形剤を用いて調製することができる。錠剤は、当技術分野で公知の方法によりコーティングしてもよい。経口投与用の液体製剤は、例えば現地されるものではないが、溶液剤、シロップ剤若しくは懸濁剤の剤形であってもよいし、又はそれらを水若しくは他の適当なビヒクルを用いて使用前に調合する乾燥製品として提供してもよい。かかる液体製剤は、通常の方法により、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体又は食用硬化油脂）；乳化剤（例えば、レシチン又はアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンドオイル、油状エステル、エチルアルコール又は分留植物油）；及び保存剤（例えば、p - ヒドロキシ安息香酸メチル若しくはp - ヒドロキシ安息香酸プロピル又はソルビン酸）などの製薬上許

40

50

容される添加剤を用いて調製することができる。製剤はまた、バッファー塩、香料、着色料及び甘味剤を必要に応じて含有してもよい。経口投与用製剤は、予防薬若しくは治療薬の徐放、制御放出又は持続放出にとって適するように製剤することができる。

【0236】

本発明の組成物は、エアゾール化剤と共に製剤化した組成物の経肺投与、例えば吸入器又は噴霧器を用いることにより投与しうる。例えば、米国特許第6,019,968号、第5,985,320号、第5,985,309号、第5,934,272号、第5,874,064号、第5,855,913号、第5,290,540号、及び第4,880,078号、並びに国際公開WO92/19244号、WO97/32572号、WO97/44013号、WO98/31346号、及びWO99/66903号（それぞれ参照によりその全体を本明細書に組み入れる）を参照されたい。特定の実施形態において、肥大型肺性骨関節症又はそれに関連する症候若しくは症状を治療、予防、管理又は改善するための方法は、本発明の少なくとも1つの予防薬又は治療薬を経肺投与することを含む。

10

【0237】

本発明の組成物は、注射（例えばボラス注射又は連続輸液）による非経口投与用に製剤化することができる。注射用製剤は、単位剤形（例えばアンプル又は複数用量容器）で、保存剤を加えて提供することができる。組成物は、油性若しくは水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又は乳濁液などの剤形であってもよく、かつ懸濁化剤、安定化剤及び/又は分散助剤などの製剤用助剤を含有してもよい。あるいは、活性成分は、使用前に適当な溶媒、例えば発熱物質を含まない滅菌水を用いて調合する粉末剤形であってもよい。

20

【0238】

本発明の組成物はまた、例えば、ココアバター又は他のグリセリドなどの通常の座薬基剤を含有する、座剤又は保持浣腸などの直腸組成物に製剤化することもできる。

【0239】

以上記載した製剤に加えて、本発明の組成物はまた、デポ製剤として製剤化することもできる。かかる長期作用製剤は、植込み（例えば皮下又は筋肉内）により又は筋肉内注射により投与することができる。従って、例えば、組成物を、適当なポリマー又は疎水性物質（例えば許容しうる油中のエマルジョンとして）若しくはイオン交換樹脂を用いて、又は難溶性誘導体（例えば難溶性塩）として製剤化してもよい。

30

【0240】

好ましい実施形態において、本発明の組成物は、歯周疾患又はその症候の予防、治療、管理又は改善に使用するための練り歯磨き、歯茎に塗布する局所用ゲル、又はチューインガムとして製剤化する。

【0241】

本発明の組成物は、中性又は塩形態で製剤化しうる。薬学的許容される塩としては、アニオン（塩化水素、リン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸などに由来するアニオン）、並びにカチオン（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、水酸化第二鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどに由来するカチオン）と共に形成される塩が含まれる。

40

【0242】

一般的に、本発明の組成物の成分は、別々に又は一緒に混合して単位剤形で、例えば、薬剤の量を示すアンプルなどの密封容器又はサシェット（sachette）に入れて、乾燥した凍結乾燥粉末又は水を含まない濃縮物として供給する。組成物を輸液により投与する場合、それを無菌の製薬グレードの水又は生理食塩水を含有する輸液ボトルを用いて調剤することができる。組成物を注射により投与する場合、注射用滅菌水又は生理食塩水のアンプルを提供し、投与前に成分を混合することができる。

【0243】

特に、本発明は、薬剤の量を示すアンプル又はサシェットなどの密封容器にパッケージされた、1種以上の本発明の予防薬若しくは治療薬又は医薬組成物を提供する。一実施形

50

態においては、1種以上の本発明の予防薬若しくは治療薬又は医薬組成物を、密封容器に入った乾燥滅菌凍結乾燥粉末又は水を含まない濃縮物として供給し、例えば、水又は生理食塩水を用いて被験体への投与に適当な濃度に再調合することができる。好ましくは、1種以上の本発明の予防薬若しくは治療薬又は医薬組成物を、乾燥した無菌の凍結乾燥粉末として密封容器に入れて、少なくとも5mg、さらに好ましくは少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも25mg、少なくとも35mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも75mg、又は少なくとも100mgの単位用量にて供給する。凍結乾燥した本発明の予防薬若しくは治療薬又は医薬組成物は、2～8でその元の容器中で保存しなければならないし、かつ本発明の予防薬若しくは治療薬又は医薬組成物は、再調合後、1週間以内、好ましくは、5日間以内、72時間以内、48時間以内、24時間以内、12時間以内、6時間以内、5時間以内、3時間以内、又は1時間以内に投与しなければならない。別の実施形態においては、1種以上の本発明の予防薬若しくは治療薬又は医薬組成物を、液体剤形で、活性薬剤の量と濃度を示す密封容器に入れて供給する。好ましくは、投与される組成物の液体剤形は、少なくとも0.25mg/ml、さらに好ましくは、少なくとも0.5mg/ml、少なくとも1mg/ml、少なくとも2.5mg/ml、少なくとも5mg/ml、少なくとも8mg/ml、少なくとも10mg/ml、少なくとも15mg/kg、少なくとも25mg/ml、少なくとも50mg/ml、少なくとも75mg/ml又は少なくとも100mg/mlで密封容器に入れて供給する。液体剤形はその元の容器中で2～8にて保存しなければならない。本発明の好ましい実施形態においては、VITAXIN^{T M}は、静脈内注射用では1mg/ml、5mg/ml、10mg/ml、及び25mg/mlで、反復皮下投与用では5mg/ml、10mg/ml、80mg/ml、及び100mg/mlで製剤化する。本発明の他の好ましい実施形態において、VITAXIN^{T M}は、経口投与用では1mg/ml、5mg/ml、10mg/ml、20mg/ml、40mg/ml、60mg/ml、80mg/ml、又は100mg/mlで製剤化する。本発明のまた他の好ましい実施形態において、VITAXIN^{T M}は、局所投与用では5mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、50mg/ml、100mg/ml、200mg/ml、300mg/ml、400mg/ml、又は500mg/mlで製剤化する。

【0244】

組成物は、所望であれば、活性成分を含有する1以上の単位剤形を含むパック又はディスプレイで提供することができる。パックは、例えばブリスターパックなどの金属又はプラスチック箔でありうる。パック又はディスプレイには投与の説明書を添付してもよい。特定の好ましい実施形態において、パック又はディスプレイは、20mg以下のPeriostat^{T M}及び5mg/mlのVITAXIN^{T M}を含有する1以上の単位投与剤形を含む。

【0245】

一般的に、本発明の組成物の成分は、かかる組成物のレシピエントと同じ種起源又は種反応性である被験体から誘導される。従って、好ましい実施形態においては、ヒト又はヒト化抗体を治療又は予防するヒト患者に投与する。

【0246】

4.5.1 遺伝子治療

特定の実施形態においては、遺伝子治療により、予防薬若しくは治療薬をコードする配列を含む核酸を投与して歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症候を治療、管理、予防又は改善する。遺伝子治療は、発現された核酸又は発現しうる核酸の被験体への投与により行われる治療を意味する。本発明のこの実施形態においては、その核酸は、それらにコードされた予防効果又は治療効果を媒介する予防薬若しくは治療薬を産生する。

【0247】

当技術分野で利用しうるいずれの遺伝子治療を本発明に従って利用してもよい。典型的

な方法を以下に記載する。

【0248】

遺伝子治療の一般的総説については、Goldspielら、1993, *Clinical Pharmacy* 12:488-505; Wu及びWu, 1991, *Biotherapy* 3:87-95; Tolstoshev, 1993, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32:573-596; Mulligan, *Science* 260:926-932 (1993); 並びにMorgan及びAnderson, 1993, *Ann. Rev. Biochem.* 62:191-217; May, 1993, *TIBTECH* 11 (5):155-215を参照のこと。組換えDNA技術の分野で一般的に知られておりかつ利用しうる方法は、Ausubelら(編), 「*Current Protocols in Molecular Biology*」, John Wiley & Sons, NY (1993); 及びKriegler, 「*Gene Transfer and Expression*」, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)に記載されている。

10

【0249】

好ましい態様においては、本発明の組成物は予防薬若しくは治療薬をコードする核酸を含み、かつその核酸は適当な宿主において前記予防薬若しくは治療薬を発現する発現ベクターの一部である。特に、かかる核酸は、抗体コード領域と機能しうる形で連結されたプロモーター、好ましくは、異種プロモーターを有し、かつそのプロモーターは誘導性又は構成的であって、場合によっては、組織特異的である。他の特定の実施形態においては、予防薬若しくは治療薬をコードする配列と任意の他の所望の配列とが、ゲノム中の所望の部位における相同組換えを促進する領域とフランキングしている核酸分子を使用し、それにより、抗体をコードする核酸を染色体内に発現させる (Koller及びSmithies, 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:8932-8935; Zijlstraら, 1989, *Nature* 342:435-438)

20

ある特定の実施形態においては、発現される予防薬若しくは治療薬はインテグリン₃アンタゴニストである。他の実施形態においては、発現される予防薬若しくは治療薬は、関節置換の無菌的弛緩若しくはこれに関連する症状、又は歯周疾患若しくはその症候の予防、治療、管理、又は改善にとって有用であることが公知であり、又は用いられたことがあり、又は現在用いられている薬剤である。好ましい実施形態においては、発現される予防薬若しくは治療薬はVITAXINTMである。

【0250】

核酸の被験体中への送達は、直接的(すなわち被験体を直接、その核酸又は核酸保有ベクターに曝す)、又は間接的(すなわち最初に細胞をその核酸を用いて*in vitro*で形質転換し次いで被験体に移植する)のいずれであってもよい。これらの2つの手法は、それぞれ*in vivo*又は*ex vivo*遺伝子治療として知られる。

30

【0251】

特定の実施形態においては、核酸配列を直接、*in vivo*に投与し、そこで発現させてコードされた産物を産生させる。これは、当技術分野で公知の多数の方法のいずれかによって達成することができ、例えば、前記核酸配列を適当な核酸発現ベクターの一部として構築し、それらが細胞内に存在するように投与することにより、例えば、欠陥若しくは弱毒レトロウイルス若しくは他のウイルスベクターを使用する感染により(米国特許第4,980,286号を参照)、又は裸のDNAの直接注入により、又は微粒子ボンバードメント(例えば、遺伝子銃; バイオリスチック(Biolistic)、Dupont)により、又は核酸配列が含有されている*in situ*での足場(scaffolding)を有するマトリックス(例えば、欧州特許第EP 0 741 785 B1号及び米国特許第5,962,427号を参照)により、又は脂質若しくは細胞表面受容体若しくはトランスフェクション剤をコーティングすることにより、又はリポソーム、微粒子、若しくはマイクロカプセルに封入することにより、又はそれらを核に進入することが知られるペプチドと連結して投与することにより、又は受容体が媒介するエンドサイトーシスを受けるリガンドと連結して投与することにより(例えば、Wu及びWu, 1987, *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432を参照)(受容体を特異的に発現する細胞型を標的とするのに利用しうる)などにより、実施することができる。他の実施形態においては、エンドソームを破壊する融合性ウイルスペプチドをリガンドが含有しているような核酸-リガンド複合体を形成させることにより、核酸のリソソーム分解を回避することができる。さらに他の実施形態においては、核酸

40

50

を、特異的受容体にターゲティングすることにより、*in vivo*で細胞特異的取り込みと発現が行われるようにすることができる（例えば、国際公開WO92/06180号；WO92/22635号；WO92/20316号；WO93/14188号、WO93/20221号を参照）。あるいは、核酸を細胞内に導入し、相同組換えにより宿主細胞DNA内に組み込んで発現させることができる（Koller及びSmithies, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:8932-8935；及びZijlstraら, 1989, Nature 342:435-438）。

【0252】

特定の実施形態においては、予防薬若しくは治療薬をコードする核酸配列を含有するウイルスベクターを使用することができる。例えば、レトロウイルスベクターを使用することができる（Millerら, 1993, Meth. Enzymol. 217:581-599を参照）。これらのレトロウイルスベクターは、ウイルスゲノムの正確なパッケージング及び宿主細胞DNA中への組み込みに必要な構成要素を含有する。遺伝子治療に使用する抗体をコードする核酸配列を、被験体へのその遺伝子の送達を容易にする1以上のベクター中にクローニングする。レトロウイルスベクターのさらなる詳細は、Boesenら, 1994, Biotherapy 6:291-302に見ることができ、本文献には、化学療法に対してさらに耐性のある幹細胞を作る目的でmdr1遺伝子を造血幹細胞へ送達するためのレトロウイルスベクターの利用が記載されている。遺伝子治療におけるレトロウイルスベクターの使用を説明する他の参考文献は次の通りである：Clowesら, 1994, J. Clin. Invest. 93:644-651；Kleinら, 1994, Blood 83:1467-1473；Salmons及びGunzberg, 1993, Human Gene Therapy 4:129-141；並びにGrossman及びWilson, 1993, Curr. Opin. in Genetics and Devel. 3:110-114。

【0253】

アデノウイルスは遺伝子治療に利用しうる別のウイルスベクターである。アデノウイルスは、気道上皮へ遺伝子を送達するための特に魅力的な運搬体である。アデノウイルスはもともと気道上皮に感染して軽度の疾患を引き起こす。アデノウイルスに基づく送達系の他の標的は、肝臓、中枢神経系、内皮細胞、及び筋肉である。アデノウイルスは非分裂細胞に感染できるという利点がある。Kozarsky及びWilson, 1993, Current Opinion in Genetics and Development 3:499-503は、アデノウイルスに基づく遺伝子治療の総説を記載している。Boutら, 1994, Human Gene Therapy 5:3-10は、遺伝子をアカゲザル（rhesus monkeys）の気道上皮へ導入するためのアデノウイルスベクターの利用を実証している。遺伝子治療におけるアデノウイルスの使用の他の例は、Rosenfeldら, 1991, Science 252:431-434；Rosenfeldら, 1992, Cell 68:143-155；Mastrangeliら, 1993, J. Clin. Invest. 91:225-234；PCT公開WO94/12649号；及びWangら, 1995, Gene Therapy 2:775-783に見出すことができる。好ましい実施形態においては、アデノウイルスベクターを使用する。

【0254】

アデノ随伴ウイルス（AAV）についても遺伝子治療における使用が提案されている（Walshら, 1993, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300；及び米国特許第5,436,146号）。

【0255】

遺伝子治療のための他の手法は、エレクトロポレーション、リポフェクション、リン酸カルシウム媒介トランスフェクション、又はウイルス感染などの方法により遺伝子を組織培養物の細胞に導入することを含む。通常、導入方法は、選択マーカーの細胞への導入を含む。従って、細胞を選択条件下に置き、導入された遺伝子を取り込んで発現している細胞を単離する。これらの細胞を次いで被験体に送達する。

【0256】

この実施形態においては、核酸を細胞中に導入した後、得られる組換え細胞を*in vivo*で投与する。かかる導入は、当技術分野で公知のいかなる方法により実施してもよく、そのような方法としては、限定されるものでないが、トランスフェクション、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、核酸配列を含有するウイルス若しくはバクテリオファージベクターによる感染、細胞融合、染色体媒介型遺伝子導入、マイクロセル

10

20

30

40

50

媒介型遺伝子導入、スフェロプラスト融合などが挙げられる。当技術分野では、外来遺伝子を細胞中へ導入する多数の技術が公知であり（例えば、Loeffler及びBehr, 1993, Meth. Enzymol. 217:599-618; Cohenら, 1993, Meth. Enzymol. 217:618-644; Clin. Pharma. Ther. 29:69-92 (1985)を参照）、受容細胞の必須の発生上及び生理学的な機能が破壊されない限り、それらを本発明に従って使用することができる。該技術は、核酸が細胞により発現されうるように、かつ好ましくは、細胞の子孫に伝達され発現されうるように、核酸の細胞への安定した導入を提供するものでなければならない。

【0257】

得られる組換え細胞は、当技術分野で公知の様々な方法により被験体に送達することができる。組換え血液細胞（例えば、造血幹細胞若しくは造血前駆細胞）を静脈内に投与することが好ましい。想定される細胞使用量は、所望の効果、患者の状態などに依存し、当業者により決定されうる。

10

【0258】

遺伝子治療の目的で核酸を導入することができる細胞には、すべての所望の利用しうる細胞型が包含され、限定されるものでないが、上皮細胞、内皮細胞、ケラチノサイト、繊維芽細胞、筋細胞、破骨細胞、肝細胞；Tリンパ球、Bリンパ球、ナチュラルキラー（NK）細胞、単球、マクロファージ、好中球、好酸球、巨核球、顆粒球などの血液細胞；様々な幹細胞若しくは前駆細胞、特に、例えば、骨髄、臍帯血、末梢血、胎児肝などから得られる造血幹細胞若しくは造血前駆細胞が挙げられる。

【0259】

好ましい実施形態においては、遺伝子治療に利用する細胞は被験体自己由来のものである。

20

【0260】

組換え細胞を遺伝子治療に利用する実施形態においては、予防薬若しくは治療薬をコードする核酸配列を、細胞又はその子孫細胞により発現されうるように細胞中に導入し、次いでその組換え細胞を *in vivo* 投与して予防又は治療効果をもたらす。特定の実施形態においては、幹細胞若しくは前駆細胞を使用する。単離しかつ *in vitro* で維持しうるいかなる幹細胞及び/若しくは前駆細胞も、本発明のこの実施形態に従って使用できる可能性がある（例えば、国際公開WO94/08598号；Stemple及びAnderson, 1992, Cell 71:973-985；Rheinwald, 1980, Meth. Cell Bio. 21A:229；並びにPittelkow及びScott, 1986, Mayo Clinic Proc. 61:771を参照）。

30

【0261】

特定の実施形態においては、遺伝子治療の目的で導入される核酸は、コード領域と機能しうる形で連結された構成的、組織特異的、又は誘導プロモーターを含む。好ましい実施形態においては、遺伝子治療の目的で導入される核酸は、コード領域と機能しうる形で連結された誘導プロモーターを含み、そのため、適当な転写インデューサーの存在又は不在を制御することによりその核酸の発現が制御可能である。

【0262】

4.5.2 投与量及び投与頻度

歯周疾患、ゴラム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症、若しくは関節置換の無菌的弛緩、又はこれに関連する症状若しくは症候の治療、管理、予防、又は改善に有効となりうる本発明の組成物の量は、標準の臨床的方法により決定することができる。製剤に使用される正確な用量はまた、投与経路、症状の重症度に依存し、医師の判断と各患者の状況に従って決定すべきである。有効量は、*in vitro* で又は動物モデル試験系で得られた用量応答曲線から外挿される。例えば以下を参照されたい：ラット歯周炎モデル（DeCarlo, A.ら、Jan 2003, Infect. Immun. 71(1):562-6；及びRajapakse, P.ら、2002, Infect. Immun. 70(5):2480-6に記載）、ジャコウネズミ歯周炎モデル（Takata T.ら、1999, J. Periodontol. 70(2):195-200に記載）、カニクイザル（*Macaca fascicularis*）歯周炎モデル（Persson G.ら、1994, Oral Microbiol. Immunol. 9(2):104-11に記載）、ヒヒ歯周炎モデル（Miller, D.ら、1995, J. Periodontal Res. 3

40

50

0(6):404-9に記載)、無菌的人工関節弛緩のラットモデル(Pap, G.ら、2001, Arthritis Rheum. 44(4):956-63に記載)、無菌的弛緩のイヌモデル(Dowd, J.ら、1995, Clin. Orthop.(319):106-21に記載)、超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)粒子の導入による炎症の誘発(Yang, S.Y.ら、2002, Arthritis Rheum. 46(9):2514-23)。

【0263】

本発明に包含される抗体、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド及び融合タンパク質について、患者に投与される用量は典型的には、患者の体重当たり0.0001mg/kg~100mg/kgである。好ましくは患者に投与される用量は、0.0001mg/kg~20mg/kg、0.0001mg/kg~10mg/kg、0.0001mg/kg~5mg/kg、0.0001mg/kg~2mg/kg、0.0001mg/kg~1mg/kg、0.0001mg/kg~0.75mg/kg、0.0001mg/kg~0.5mg/kg、0.0001mg/kg~0.25mg/kg、0.0001mg/kg~0.15mg/kg、0.0001mg/kg~0.10mg/kg、0.0001mg/kg~0.5mg/kg、0.0001mg/kg~0.25mg/kg、又は0.0001mg/kg~0.10mg/kg患者体重である。一般に外来ポリペプチドに対する免疫応答のために、ヒト抗体は、他の種からの抗体よりヒト体内でより長い半減期を有する。すなわち、より低用量のヒト抗体と低頻度の投与がしばしば可能である。さらに本発明の抗体又はそのフラグメントの投与量と投与頻度は、例えば脂質化のような修飾により、抗体の取り込み及び組織貫通を上昇させることにより、低下させることができる。

10

20

【0264】

小分子の用量例は、被験体又は試料重量1キログラムにつきミリグラム又はマイクログラム量である(例えば、約1µg/kg~約500mg/kg、約100µg/kg~約5mg/kg、又は約1µg/kg~約50µg/kg)。

【0265】

好適な実施形態において、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント(例えば、VITAXIN(登録商標)又はその抗原結合フラグメント)の用量は、0.1~10mg/kg/週、好ましくは1~9mg/kg/週、さらに好ましくは2~8mg/kg/週、さらにより好ましくは3~7mg/kg/週、最も好ましくは4~6mg/kg/週である。別の実施形態において、被験体、好ましくはヒトは、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ に免疫特異的に結合する予防的又は治療有効量の抗体又は抗体フラグメント(例えば、VITAXIN(登録商標)又はその抗原結合フラグメント)を投与され、ここで、該被験体に投与される予防的又は治療有効量の抗体又は抗体フラグメントの用量は、治療が進行するに連れて、例えば0.01µg/kg、0.02µg/kg、0.04µg/kg、0.05µg/kg、0.06µg/kg、0.08µg/kg、0.1µg/kg、0.2µg/kg、0.25µg/kg、0.5µg/kg、0.75µg/kg、1µg/kg、1.5µg/kg、2µg/kg、4µg/kg、5µg/kg、10µg/kg、15µg/kg、20µg/kg、25µg/kg、30µg/kg、35µg/kg、40µg/kg、45µg/kg、50µg/kg、55µg/kg、60µg/kg、65µg/kg、70µg/kg、75µg/kg、80µg/kg、85µg/kg、90µg/kg、95µg/kg、100µg/kg、又は125µg/kgだけ増加する。別の実施形態において、被験体、好ましくはヒトは、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ に免疫特異的に結合する予防的又は治療有効量の抗体又は抗体フラグメント(例えば、VITAXIN(登録商標)又はその抗原結合フラグメント)を投与され、ここで、該被験体に投与される予防的又は治療有効量の抗体又は抗体フラグメントの用量は、治療が進行するに連れて、例えば0.01µg/kg、0.02µg/kg、0.04µg/kg、0.05µg/kg、0.06µg/kg、0.08µg/kg、0.1µg/kg、0.2µg/kg、0.25µg/kg、0.5µg/kg、0.75µg/kg、1µg/kg、1.5µg/kg、2µg/kg、4µg/kg、5µg/kg、10µg/kg、15µg/kg、20µg/kg、25µg/kg、30µg/kg

30

40

50

、35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、55 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、65 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、85 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、95 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、又は125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ だけ増加する。

【0266】

具体的な実施形態において、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、VITAXIN（登録商標）又はその抗原結合フラグメント）の用量は、インテグリン ν_3 に免疫特異的な抗体の血漿濃度を、インテグリン ν_3 活性を連続的に阻止する、好ましいレベル（例えば、約0.1～約100 mg/kg ）に維持する投与処方投与される。具体的な実施形態において抗体の血漿濃度は、0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、又は50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で維持される。被験体で好ましい血漿濃度は、いくつかの要因（特に限定されないが、疾患又は障害の性質、疾患又は障害の重症度、及び被験体の状態を含む）に依存する。そのような投与処方は、慢性疾患又は障害、例えば歯周疾患、ゴースム-スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大型肺性骨関節症又は関節置換の無菌的弛緩の予防、治療、管理、及び改善に特に有益である。

10

【0267】

別の実施形態において、インテグリン ν_3 のアンタゴニストは、例えばマイクロコンピュータ断層撮影解析又は骨組織分析により骨容積を *in vivo* で測定して骨再形成又は骨溶解の量を測定することにより測定した場合に、例えばPBSなどの対照と比較して、骨吸収の少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%を阻止するレベルに、アンタゴニストの血漿濃度を維持する投与処方を使用して、骨吸収に関連する疾患又は障害の被験体に投与される。

20

【0268】

具体的な実施形態において、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント（例えば、特にインテグリン ν_3 に免疫特異的な結合抗体又は抗体フラグメント）は、間欠的に投与される（例えば、1週間置き、2週間に1回、3週間に1回、又は月に1回）。本明細書において「結合抗体又は抗体フラグメント」は、他の残基（特に限定されないが、異種ペプチド、ポリペプチド、他の抗体又は抗体フラグメント、マーカー配列、診断物質、治療薬、放射性金属イオン、ポリマー、アルブミン、及び固体支持体を含む）に結合される抗体又は抗体フラグメントを意味する。

30

【0269】

予防薬又は治療薬の用量は、Physician's Desk Reference（第57版、2003）に記載されている。

【0270】

4.6 生物学的アッセイ

本発明の医薬組成物及び/又は予防薬若しくは治療薬のいくつかの態様は、ヒトにおける使用の前に、所望の治療活性について、*in vitro* で、細胞培養系において、及び動物モデル生物（例えば、げっ歯類動物モデル系）において好ましくは試験される。例えば、特定の医薬組成物の投与が示されるか否かを決定するために使用することができるアッセイには、患者組織サンプルが培養物中で増殖され、医薬組成物に曝露されるか又は他の方法で医薬組成物と接触され、この組織サンプルに対するこのような組成物の効果が観察される細胞培養物アッセイが含まれる。この組織サンプルは、患者から生検によって得られ得る。この試験により、各個々の患者について治療的に最も有効な予防分子又は治療分子の同定が可能となる。種々の特定の実施形態において、*in vitro* アッセイ

40

50

が、本発明の医薬組成物がこのような細胞型に対する所望の効果を有するか否かを決定するために、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症、関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症候若しくは症状に關与する細胞型の代表的細胞（例えば、破骨細胞、B細胞及び活性化されたT細胞）を用いて実施することができる。

【0271】

本発明の医薬組成物及び併用療法は、ヒトにおける使用の前に適切な動物モデル系において試験することができる。このような動物モデル系には、ラット、マウス、ニワトリ、ウシ、サル、ブタ、イヌ、ウサギなどが含まれるがこれらに限定されない。当該分野で周知の任意の動物系を使用することができる。本発明の特定の実施形態において、本発明の医薬組成物及び併用療法は、マウスモデル系において試験される。このようなモデル系は広く使用されており、当業者に周知である。予防薬及び/又は治療薬は、反復して投与することができる。手順のいくつかの態様は変動し得る。これらの態様は、予防薬及び/又は治療薬を投与する一時的手法、及びこのような薬剤が別々に投与されるか又は混合物として投与されるかを含む。

10

【0272】

歯周疾患の実験的動物モデル及び自発的動物モデルが、当該分野で公知の歯周疾患の種々の実験的動物モデル（例えば、DeCarlo, A.ら、Jan 2003、*Infect. Immun.*71(1):562-6及びRajapakse, P.ら、2002、*Infect. Immun.*70(5):2480-6中に記載されるラット歯周炎モデル；Takata T.ら、1999、*J. Periodontol.*70(2):195-200中に記載されるようなジャコウネズミ歯周炎モデル；Persson G.ら、1994、*Oral Microbiol. Immunol.*9(2):104-11中に記載されるようなカニクイザル歯周炎モデル；並びにMiller, D.ら、1995、*J. Periodontal Res.*30(6):404-9中に記載されるようなヒヒ歯周炎モデル（これらの各々が、本明細書によりその全体が参照により組み入れられる））を使用して、本発明の医薬組成物及び併用療法を評価するために使用することができる。

20

【0273】

関節置換の無菌的弛緩の実験的動物モデル及び自発的動物モデルが、当該分野で公知の関節置換の無菌的弛緩の種々の実験的動物モデル（例えば、Pap, G.ら、2001、*Arthritis Rheum.*44(4):956-63中に記載される無菌的人工関節弛緩のラットモデル；及びDowd, J.ら、1995、*Clin. Orthop.*(319):106-21中に記載される無菌的弛緩のイヌモデル）を使用して、本発明の医薬組成物及び併用療法を評価するために使用することができる。骨置換の無菌的弛緩が生じる場合に存在する症状を模倣するように炎症及び骨溶解を刺激する方法もまた当該分野で公知であり、これには、炎症を刺激するための超高分子量ポリエチレン（UHMWPE）粒子の導入（Yang, S. Y.ら、2002、*Arthritis Rheum.*46(9):2514-23）が含まれるがこれに限定されない。上記の参考文献の各々は、本明細書中でその全体が参照により組み入れられる。

30

【0274】

慢性中耳炎の動物モデル及び自発的動物モデルが、当該分野で公知の慢性中耳炎の種々の実験的動物モデル（例えば、Neillら、2000、*Infect. Immun.*68(5):2992-4中に記載される慢性中耳炎のラットモデル）を使用して、本発明の医薬組成物及び併用療法を評価するために使用することができる。上記の参考文献は、本明細書中でその全体が参照により組み入れられる。

40

【0275】

ウィルソン病の動物モデル及び自発的動物モデルが、当該分野で公知のウィルソン病の種々の実験的動物モデル（例えば、Terada及びSugiyama、1999、*Pediatr. Int.*41(4):414-8中に記載されるウィルソン病のLong-Evans Cinnamonラットモデル）を使用して、本発明の医薬組成物及び併用療法を評価するために使用することができる。上記の参考文献は、本明細書中でその全体が参照により組み入れられる。

【0276】

実験的動物モデル及び自発的動物モデルはまた、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウ

50

イルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症又は関節置換（補綴）の無菌的弛緩に関連する炎症を予防、治療、管理又は緩和するために使用することができる本発明の医薬組成物及び併用療法の抗炎症活性を評価するために使用することができる。以下は、限定としてではなく例として提供されるいくつかのアッセイである。

【0277】

本発明の医薬組成物及び併用療法の抗炎症活性は、カラギナン（carrageenan）により誘導された関節炎ラットモデルを使用して評価することができる。カラギナンにより誘導された関節炎は、慢性の関節炎又は炎症の研究において、ウサギ、イヌ及びブタにおいても使用されてきた。定量的組織形態計測評価が治療効力を決定するために使用される。このようなカラギナンにより誘導された関節炎モデルを使用するための方法は、Hansra P.ら、「Carrageenan-Induced Arthritis in the Rat」、*Inflammation*, 24(2):141-155、(2000)中に記載される。当該分野で公知かつ記載されているようなザイモサンにより誘導された炎症動物モデルもまた一般に使用される。

10

【0278】

本発明の医薬組成物及び併用療法の抗炎症活性はまた、Winter C.A.ら、「Carrageenan-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Anti-inflammatory Drugs」*Proc.Soc.Exp.Biol Med.*111、544-547、(1962)中に記載される方法の改変を使用して、ラットにおけるカラギナンにより誘導された脚の浮腫の阻害を測定することによって評価することができる。このアッセイは、ほとんどのNSAIDの抗炎症活性についての一次*in vivo*スクリーニングとして使用されており、ヒトでの効力を予測するとみなされている。試験予防薬又は試験治療薬の抗炎症活性は、ビヒクル投与された対照群と比較した、試験群の後脚重量の増大の阻害率（％）として表される。

20

【0279】

使用される実験的動物モデルがアジュバントにより誘導された関節炎ラットモデルである本発明の特定の実施形態において、本発明の併用療法の抗炎症活性を決定するために、体重を対照群と比較して測定することができる。試験した併用療法には、ラットモデルにおいて併用療法でも試験することができる、VITAXINTMと機能的に相同な任意のインテグリン α_3 のアンタゴニストを含む組み合わせが含まれ得るがこれに限定されない。

【0280】

ゴースム - スタウト病の進行又は寛解を測定する当該分野で公知の現在の方法には、ゴースム - スタウト病患者において破骨細胞前駆体の循環数及び破骨細胞生成因子に対する感受性を分析することが含まれる。単球は、M-CSF（25 ng/ml）及びRANKL（30 ng/ml）と共に培養され得、破骨細胞形成は、TRAP（+）及びVNR（+）多核細胞の形成並びに窩状吸収の程度に関して評価することができる。その全体が参照により組み入れられるHirayamaら、2001、*J Pathol.*195(5):624-30を参照のこと。

30

【0281】

歯周疾患の進行又は寛解を測定する当該分野で公知の現在の方法には、歯周骨及び付着の喪失の測定（デジタルサブトラクション放射線医学を含む）が含まれるがこれらに限定されない（Jeffcoat, M.及びReddy, M., 2000、*Monogr.Oral Sci.*17:56-72）。

40

【0282】

歯周疾患に対する本発明の医薬組成物及び併用療法の効果は、当業者に公知の標準的な技術を使用してモニター/評価することができる。被験体における歯周疾患は、例えば、歯肉の炎症及び出血の程度、抵抗を感じる地点までのポケットのプローブ深さ（例えば、少なくとも5 mmの深さを有する1つ又は複数の部位）、歯の固定された地点（通常、セメント質 - エナメル質境）から測定された歯周靭帯の臨床的付着の喪失、X線（例えば、根尖周囲又は咬翼の歯科レントゲン写真）によって測定されるような隣接歯槽骨の喪失並びに歯垢蓄積を測定することによって決定することができる。米国特許第6,277,587号を参照のこと。

【0283】

50

歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、慢性中耳炎、肥大性骨関節症及び関節置換の無菌的弛緩の進行又は寛解を測定する当該分野で公知の現在の方法には、骨再構成、骨溶解及び線形/体積測定磨耗の測定が含まれるがこれらに限定されない。Kim, Y.H.ら、2003、*J. Bone Joint Surg. Am.* 85-A(1):109-14。これは、デジタルサブトラクション放射線医学を含む、放射線医学的画像化方法、超音波断層撮影的 (sonographical) 画像化方法、磁気共鳴画像化 (MRI) 方法を使用することによって実施することができる (Jeffcoat, M. 及び Reddy, M.、2000、*Monogr. Oral Sci.* 17:56-72; Schill, S.ら、2002、*Orthopade* 31(12):1132-44)。当該分野で充分確立された股関節置換の無菌的弛緩を測定するための他の方法には、Harris 股関節スコア (Soerman, P. 及び Malchau, H.、2001、*Clin. Ortho. Related Res.* 384:189-197); Merle d'Aubign 及び Postel の股関節スコア、McMaster-Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire (MACTAR) 及び Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) (Laupacis A.ら、2002、*J. Bone Joint Surg. Am.* 84-A(10):1823-8); 並びにその他 (Andersson, G.、1972、*J. Bone Joint Surg. Br.* 54(4):621-5) が含まれ、上記参考文献の各々は、その全体が本明細書中で参照により組み入れられる。

【0284】

本発明の医薬組成物及び併用療法の効力はまた、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症又は関節置換 (補綴) の無菌的弛緩の測定として骨喪失を決定するアッセイを使用して評価することができる。卵巣摘出術により誘導された骨吸収マウスモデル、ラットモデル及びウサギモデルのような動物モデルが、骨形成についての動的パラメータを得るために当該分野で公知である。Yositakeら又は Yamamotoらによって記載されるような方法を使用して、骨体積が、マイクロコンピュータ断層撮影分析及び骨組織形態計測分析によって *in vivo* で測定される。共に本明細書中でその全体が参照により組み入れられる、Yoshitakeら、「Osteopontin-Deficient Mice Are Resistant to Ovariectomy-Induced Bone Resorption」、*Proc. Natl. Acad. Sci.* 96:8156-8160、(1999); Yamamotoら、「The Integrin Ligand Echistatin Prevents Bone Loss in Ovariectomized Mice and Rats」、*Endocrinology* 139(3):1411-1419、(1998)。

【0285】

さらに、当業者に公知の任意のアッセイを、歯周疾患、ゴースラム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症若しくは関節置換 (補綴) の無菌的弛緩又はそれに関連する状態についての本明細書中で開示された本発明の医薬組成物及び併用療法の予防的有用性及び/又は治療的有用性を評価するために使用することができる。

【0286】

本発明の予防プロトコル及び/又は治療プロトコルの毒性及び/又は効力は、例えば、 LD_{50} (集団の50%にとって致死的な用量) 及び ED_{50} (集団の50%において治療的に有効な用量) を決定するために、細胞培養物又は実験動物において標準的な薬学的手順によって決定することができる。毒性と治療的効果との間の用量比率は治療指数であり、比率 LD_{50} / ED_{50} として表することができる。大きい治療指数を示す医薬組成物及び併用療法が好ましい。毒性副作用を示す予防薬及び/又は治療薬が使用することができるものの、未感染の細胞に対する潜在的な損傷を最小化し、それによって副作用を低下させるために、罹患した組織の部位へとこのような薬剤を標的化する送達系を設計するために注意を払うべきである。

【0287】

細胞培養物アッセイ及び動物研究から得られたデータは、ヒトにおける使用のための予防薬及び/又は治療薬の投薬量範囲を処方する際に使用することができる。このような薬剤の投薬量は、ほとんど又は全く毒性を有さない ED_{50} を含む循環濃度の範囲内に好ましくは入る。この投薬量は、使用される投与剤形及び利用される投与経路に依存してこの範囲内で変動し得る。本発明の方法において使用される任意の薬剤について、治療有効量は、細胞培養物アッセイから最初に概算することができる。用量は、細胞培養物において決定されるような IC_{50} (すなわち、症状の最大の半分の阻害を達成する試験化合物の

濃度)を含む循環血漿濃度範囲を達成するために、動物モデルにおいて処方することができる。このような情報は、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定するために使用することができる。血漿中のレベルは、例えば、高性能液体クロマトグラフィーによって測定することができる。

【0288】

4.7 検出及び診断

標識されたインテグリン α_3 アンタゴニスト(例えば、インテグリン α_3 に免疫特異的に結合する抗体)を含む本発明の組成物は、歯周疾患、ウィルソン病、ゴースタウト病、肥大型肺性骨関節症、慢性中耳炎若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候(上記の各々に起因する炎症又は骨吸収を含む)を検出、診断又はモニターするための診断目的のために使用することができる。好ましい実施形態において、インテグリン α_3 に免疫特異的に結合する抗体は、歯周疾患、ウィルソン病、ゴースタウト病、肥大型肺性骨関節症、慢性中耳炎若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を検出、診断又はモニターするための診断目的のために使用される。歯周疾患、ウィルソン病、ゴースタウト病、肥大型肺性骨関節症、慢性中耳炎若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候の検出又は診断は、当業者に周知の技術を使用して、*in vitro*アッセイ又は*in vivo*アッセイにおいて有効量(すなわち、インテグリン α_3 の発現を検出し得るのに有効な量)の本発明の組成物を利用して実施することができる。好ましい実施形態において、関節置換の無菌的弛緩若しくはそれに関連する症状、又は歯周疾患若しくはその症候は、被験体、好ましくは哺乳動物被験体、最も好ましくはヒト被験体において、当業者に公知の標準的な画像化技術において有効量の本発明の組成物を利用して検出される。

10

20

【0289】

本発明は、歯周疾患、ウィルソン病、ゴースタウト病、肥大型肺性骨関節症、慢性中耳炎若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を検出、診断又はモニターする方法を包含し、この方法は以下のステップ：a)インテグリン α_3 に免疫特異的に結合する標識された抗体又は抗体フラグメントを含む本発明の組成物の有効量を被験体に投与するステップ；b)標識された抗体又は抗体フラグメントが被験体における任意の所望の部位(例えば、無菌的に緩んだ関節)で選択的に濃縮することを可能にするため(及び未結合の標識された抗体又は抗体フラグメントがバックグラウンドレベルまでクリアランスされるのを可能にするため)に、上記投与するステップの後に一定の時間間隔にわたって待機するステップ；c)バックグラウンドレベルを決定するステップ；及びd)この被験体において標識された分子を検出するステップを含み、その結果、バックグラウンドレベルを上回る標識された抗体又は抗体フラグメントの検出がその疾患の存在を示すステップ。

30

【0290】

本発明は、歯周疾患、ウィルソン病、ゴースタウト病、肥大型肺性骨関節症、慢性中耳炎若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を検出、診断又はモニターする方法を包含し、この方法は以下のステップ：a)インテグリン α_3 に免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントを含む本発明の組成物の有効量を被験体に投与するステップ；b)本発明の組成物の抗体又は抗体フラグメントを認識する第2の標識された抗体又は抗体フラグメントを投与するステップ；c)標識された抗体又は抗体フラグメントが被験体における任意の所望の部位(例えば、無菌的に緩んだ関節)で選択的に濃縮することを可能にするため(及び未結合の標識された抗体又は抗体フラグメントがバックグラウンドレベルまでクリアランスされるのを可能にするため)に、上記投与するステップの後に一定の時間間隔にわたって待機するステップ；d)バックグラウンドレベルを決定するステップ；及びe)この被験体において標識された分子を検出するステップであって、その結果、バックグラウンドレベルを上回る標識された抗体又は抗体フラグメントの検出がその疾患の存在を示すステップ。

40

【0291】

50

本発明は、歯周疾患、ウィルソン病、ゴースム - スタウト病、肥大性肺性骨関節症、慢性中耳炎若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候を診断、検出又はモニターするための方法を包含し、この方法は、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する標識された抗体又は抗体フラグメントを含む本発明の組成物の有効量を被験体に投与するステップの後に一定の時間間隔で被験体を画像化するステップを含み、この時間間隔は、標識された抗体又は抗体フラグメントがこの被験体における特定の部位（例えば、無菌的に緩んだ関節）で選択的に濃縮することを可能にするのに十分な時間間隔であり、この被験体中のこの部位に局在化した標識された抗体又は抗体フラグメントの検出は、その疾患又は障害の存在を示す。

【0292】

いくつかの実施形態において、疾患又は障害のモニターは、この疾患又は障害を診断するための方法を、例えば、最初の診断の1ヵ月後、最初の診断の6ヵ月後及び最初の診断の1年後に反復することによって実施される。

【0293】

4.7.1 検出及び画像化の方法

インテグリン ν_3 アンタゴニストの存在は、*in vivo* スキャンのための当該分野で公知の方法を使用して患者において検出することができる。これらの方法は、使用される標識の種類に依存する。当業者は、特定の標識を検出するために適切な方法を決定し得る。本発明の診断方法において使用することができる方法及びデバイスには以下が含まれるがこれらに限定されない：コンピュータ断層撮影（CT）、陽電子放射断層撮影（PET）のような全身スキャン、磁気共鳴画像化（MRI）及び超音波断層撮影。

【0294】

特定の実施形態において、このインテグリン ν_3 アンタゴニストは、放射性同位体で標識され、放射線応答性の外科的装置を使用して患者において検出される（Thurstonsら、米国特許第5,441,050号）。別の実施形態において、このインテグリン ν_3 アンタゴニストは蛍光化合物で標識され、蛍光応答性のスキャン装置を使用して患者において検出される。別の実施形態において、このインテグリン ν_3 アンタゴニストは陽電子放射金属で標識され、陽電子放射断層撮影を使用して患者において検出される。なお別の実施形態において、このインテグリン ν_3 アンタゴニストは常磁性標識で標識され、磁気共鳴画像化（MRI）を使用して患者において検出される。

【0295】

4.8 製品

本発明はまた、完成した包装されラベルを貼られた医薬製品を包含する。本発明は、包装材料及びこの包装材料内に含まれた被験体への投与に適した形態の本発明の医薬組成物を含む製品を提供する。特に、本発明は、包装材料及びこの包装材料内に含まれた被験体への投与に適した形態の本発明の医薬組成物を含む製品を提供し、この医薬組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト及び薬学的に許容される担体を含む。本発明はまた、包装材料並びにこの包装材料内に含まれた指示書及びヒトへの投与に適した形態の2つの医薬組成物を含む製品を提供し、ここでその第1の医薬組成物はインテグリン ν_3 アンタゴニスト及び薬学的に許容される担体を含み、第2の医薬組成物はインテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の予防薬又は治療薬及び薬学的に許容される担体を含む。本発明はまた、包装材料及びこの包装材料内に含まれた被験体への投与に適した形態の本発明の医薬組成物を含む製品を提供し、この医薬組成物は、インテグリン ν_3 アンタゴニスト、インテグリン ν_3 アンタゴニスト以外の少なくとも1種の予防薬又は治療薬及び薬学的に許容される担体を含む。

【0296】

特定の実施形態において、製品は、包装材料並びにこの包装材料内に含まれた被験体への投与に適した形態の医薬組成物及び指示書を含み、ここでこの医薬組成物は、インテグリン ν_3 に免疫特異的に結合する抗体及び薬学的に許容される担体を含み、この指示書は、歯周疾患、ウィルソン病、ゴースム - スタウト病、肥大性肺性骨関節症、慢性中耳

10

20

30

40

50

炎若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候の治療、管理又は緩和のための投薬方法を示唆する。別の実施形態において、この製品は、包装材料並びにこの包装材料内に含まれた指示書及びヒトへの投与に適した形態の2つの医薬組成物を含み、ここでその第1の医薬組成物はインテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体及び薬学的に許容される担体を含み、第2の医薬組成物はインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の予防薬又は治療薬及び薬学的に許容される担体を含み、この指示書は、歯周疾患、ウィルソン病、ゴースム-スタウト病、肥大性肺性骨関節症、慢性中耳炎若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候の治療、管理又は緩和のための投薬方法を示唆する。別の実施形態において、製品は、包装材料及びこの包装材料内に含まれた被験体への投与に適した形態の医薬組成物及び指示書を含み、ここでこの医薬組成物は、インテグリン_{v₃}に免疫特異的に結合する抗体、インテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の少なくとも1種の予防薬又は治療薬及び薬学的に許容される担体を含み、この指示書は、歯周疾患、ウィルソン病、ゴースム-スタウト病、肥大性肺性骨関節症、慢性中耳炎若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候の治療、管理又は緩和のための投薬方法を示唆する。

10

【0297】

別の実施形態において、製品は、包装材料並びにこの包装材料内に含まれたヒトへの投与に適した形態の医薬組成物及び指示書を含み、ここでこの医薬組成物は、VITAXINTM又はその抗原結合フラグメント及び薬学的に許容される担体を含み、この指示書は、歯周疾患、ウィルソン病、ゴースム-スタウト病、肥大性肺性骨関節症、慢性中耳炎若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候の治療、管理又は緩和のための投薬方法を示唆する。別の実施形態において、製品は、包装材料並びにこの包装材料内に含まれたヒトへの投与に適した形態の2つの医薬組成物及び指示書を含み、ここでその第1の医薬組成物はVITAXINTM及び薬学的に許容される担体を含み、第2の医薬組成物はインテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の予防薬又は治療薬及び薬学的に許容される担体を含み、この指示書は、歯周疾患、ウィルソン病、ゴースム-スタウト病、肥大性肺性骨関節症、慢性中耳炎若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候の治療、管理又は緩和のための投薬方法を示唆する。好ましい実施形態において、製品は、包装材料並びにこの包装材料内に含まれたヒトへの投与に適した形態の医薬組成物及び指示書を含み、ここでこの医薬組成物は、VITAXINTM又はその抗原結合フラグメント、インテグリン_{v₃}アンタゴニスト以外の少なくとも1種の予防薬又は治療薬及び薬学的に許容される担体を含み、この指示書は、歯周疾患、ウィルソン病、ゴースム-スタウト病、肥大性肺性骨関節症、慢性中耳炎若しくは関節置換の無菌的弛緩又はそれに関連する症状若しくは症候の治療、管理又は緩和のための投薬方法を示唆する。

20

30

【0298】

任意の医薬製品を用いる場合、本発明の製品の包装材料及び容器は、保存及び出荷の間に製品の安定性を保護するように設計される。より具体的には、本発明は、包装材料（例えば、箱、瓶、チューブ、バイアル、容器、噴霧器、吸入器、静脈内（i.v.）バッグ、包みなど）；及びこの包装材料内に含まれた少なくとも1つの単位投与剤形の薬学的薬剤を含む製品を提供する。本発明はまた、包装材料（例えば、箱、瓶、チューブ、バイアル、容器、噴霧器、吸入器、静脈内（i.v.）バッグ、包みなど）；及びこの包装材料内に含まれた少なくとも1つの単位投与剤形の各薬学的薬剤を含む製品の使用を包含する。本発明はさらに、包装材料（例えば、箱、瓶、チューブ、バイアル、容器、噴霧器、吸入器、静脈内（i.v.）バッグ、包みなど）；及びこの包装材料内に含まれた少なくとも1つの単位投与剤形の各薬学的薬剤を含む製品を提供する。この製品は、密封されたガラスバイアル又は他の容器のような適切な器又は容器中に適切な単位投与剤形を含む。非経口投与に適切な投与剤形の場合、その活性成分は滅菌であり、粒状物を含まない溶液としての投与に適切である。言い換えると、本発明は、非経口溶液及び凍結乾燥粉末の両方を包含し、これら各々は滅菌であり、後者は注射前の再構成に適切である。あるいは、こ

40

50

の単位投与剤形は、経口送達、経皮送達、局所送達又は粘膜送達に適切な固体であり得る。本発明は、好ましくは滅菌の、各送達経路に適切な溶液を包含する。

【0299】

本発明の製品は、医薬組成物の使用又は投与に関する指示書あるいは問題の疾患又は障害を適切に予防又は治療するためにはどうするかについて医師、技術者又は患者にアドバイスする他の情報資料を含み得る。言い換えると、この製品は、投薬方法（実際の用量及びモニター手順を含むがこれらに限定されない）を示すか又は示唆する指示手段を含む。

【0300】

本発明は、本発明の方法によって低下又は回避することができる有害な効果が示される、関節置換の無菌的弛緩又は歯周疾患に関連する症候を予防、治療又は緩和する際に使用するための製品中に同封された情報資料を提供する。本発明の方法によって低下又は回避することができる有害な効果には以下が含まれるがこれらに限定されない：生命徴候の異常（発熱、頻脈、徐脈、高血圧、低血圧）、血液学的事象（貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症）、頭痛、悪寒、眩暈、悪心、無気力、背部疼痛、胸部疼痛（胸部圧力）、下痢、筋肉痛、疼痛、掻痒、乾癬、鼻炎、発汗、注射部位反応及び血管拡張。本発明に従って使用される予防薬又は治療薬のいくつかは免疫抑制性であり得るので、延長された免疫抑制は、日和見感染を含む感染のリスクを増大させ得る。延長及び持続された免疫抑制はまた、特定の種の癌を発症するリスクの増大を生じ得る。

【0301】

さらに、歯周疾患、ゴースム - スタウト病、ウィルソン病、慢性中耳炎、肥大性肺性骨関節症又は関節置換の無菌的弛緩に関連する症状又は状態を予防、治療、管理又は緩和するために使用するための製品中に同封された情報資料は、外来タンパク質もまたアレルギー反応（アナフィラキシー又はシトシン放出症候群（cytosine release syndrome）を含む）を生じ得ることを示し得る。この情報資料は、アレルギー反応が軽微な掻痒性の発疹程度のみを示し得ること、又はこのアレルギー反応が紅皮症、スティーブンス - ジョンソン症候群、脈管炎又はアナフィラキシーのように重篤であり得ることを示すべきである。この情報資料はまた、アナフィラキシー反応（アナフィラキシー）が重篤であり、しばしば致死性の過敏症反応であることを示すべきである。アナフィラキシーを含むアレルギー反応は、任意の外来のタンパク質が身体中に注射される場合に生じ得る。これらのアレルギー反応は、蕁麻疹又は発疹のような軽微な現れから致死性の全身反応までの範囲であり得る。アナフィラキシー反応は、曝露の後直ぐに、通常10分以内に生じる。患者は、感覚異常症、低血圧、喉頭浮腫、精神状態の変化、顔面又は咽頭の血管浮腫、気道閉塞、気管支痙攣、蕁麻疹及び掻痒、血清病、関節炎、アレルギー性腎炎、糸球体腎炎、一時的関節炎又は好酸球増加症を経験し得る。

【0302】

4.9 抗体の作製方法

抗原（例えばインテグリン v_3 ）と免疫特異的に結合する抗体は、抗体を合成するための当技術分野で公知の任意の方法により、特に化学合成又は好ましくは組換え発現技術により製造することができる。

【0303】

抗原に対して免疫特異的に結合するポリクローナル抗体は、当技術分野で公知の様々な方法により製造することができる。例えば、ヒト抗原を、限定されるものでないが、ウサギ、マウス、ラットその他を含む様々な宿主動物に投与して、ヒト抗原に対して特異的なポリクローナル抗体を含有する血清の産生を誘導することができる。宿主種に依存して様々なアジュバントを使用して、免疫応答を増加させてもよく、かかるアジュバントとしては、限定されるものでないが、フロイントのアジュバント（完全及び不完全）、水酸化アルミニウムなどのミネラルゲル、リゾレシチンなどの表面活性物質、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油性エマルジョン、キーホールリンペットヘモシアニン、ジニトロフェノール、及びBCG（カルメット・ゲラン桿菌（*bacille Calmette-Guerin*））及びコリネバクテリウム・パルブム（*corynebacterium parvum*）などの潜在的に有用

なヒトアジュバントが挙げられる。かかるアジュバントもまた当技術分野では公知である。

【0304】

モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術、組換え技術、及びファージディスプレイ技術、又はそれらの組合せの利用を含む、当技術分野で公知の多種多様な技術を用いて調製することができる。例えば、モノクローナル抗体は、当技術分野で公知であって、例えば、Harlowら、「Antibodies: A Laboratory Manual」(Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版 1988); Hammerlingら、「Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas」563-681(Elsevier, N.Y., 1981)、及びHarlowら、「Using Antibodies: A Laboratory Manual」(Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)(前記参考文献は、参照によりその全文が組み入れられる)に教示される方法をはじめとするハイブリドーマ技術を利用して製造することができる。本明細書に用いる用語「モノクローナル抗体」は、ハイブリドーマ技術によって製造される抗体に限定されるものではない。用語「モノクローナル抗体」は、それを製造する方法ではなく、任意の真核生物、原核生物、又はファージクローンを含む単クローンから得られる抗体を意味する。

10

【0305】

ハイブリドーマ技術を用いて特異的抗体を製造しスクリーニングする方法は、当技術分野では日常的に利用されかつ公知である。簡単に説明すると、マウスを、非マウス抗原(例えばインテグリン v_3)を用いて免疫感作することができ、そして免疫応答が一度検出されれば(例えば、その抗原に特異的な抗体がマウス血清中に検出されれば)、マウス脾臓を採取して脾細胞を単離する。次いでその脾細胞を公知の技術により任意の適当な骨髓腫細胞、例えばATCC^{T M}から入手しうる培養細胞株SP20由来の細胞と、融合する。ハイブリドーマを選択し、限定希釈によりクローン化する。さらに、RIMMS(反復免疫複数部位)技法を用いて動物を免疫してもよい(Kilptrackら、1997, Hybridoma 16:381-9、参照によりその全体を組み入れる)。次いで、ハイブリドーマクローンを、当技術分野で公知の方法により、本発明のポリペプチドと結合できる抗体を分泌する細胞についてアッセイする。一般的に高レベルの抗体を含有する腹水液は、マウスを陽性ハイブリドーマクローンをを用いて免疫感作することにより生成することができる。

20

【0306】

従って、本発明は、本発明の抗体を分泌するハイブリドーマ細胞を培養することにより抗体を作製する方法を提供するものであり、好ましくは、上記方法におけるハイブリドーマは、非マウス抗原(例えばインテグリン v_3)を用いて免疫感作したマウスから単離した脾細胞を骨髓腫細胞と融合し、次いで融合から得たハイブリドーマを、その抗原(例えばインテグリン v_3)と結合しうる抗体を分泌するハイブリドーマクローンについてスクリーニングすることにより作製されるものである。

30

【0307】

特異的な特定のエピトープ(例えばインテグリン v_3)を認識する抗体フラグメントは、当業者に公知のいかなる技術により作製してもよい。例えば、本発明のFab及びF(ab')₂フラグメントは、パパイン(Fabフラグメントを生成する)又はペプシン(F(ab')₂フラグメントを生成する)などの酵素を用いて、免疫グロブリン分子のタンパク質分解切断により生成することができる。F(ab')₂フラグメントは可変領域、軽鎖定常領域及び重鎖のCH1ドメインを含有する。さらに、本発明の抗体はまた、当技術分野で公知の様々なファージディスプレイ法を用いて作製することができる。

40

【0308】

ファージディスプレイ法においては、機能性抗体ドメインが、同ドメインをコードするポリヌクレオチド配列を保持するファージ粒子の表面に提示される。特に、VH及びVLドメインをコードするDNA配列を、動物cDNAライブラリー(例えば、罹患組織のヒト又はマウスcDNAライブラリー)から増幅する。VH及びVLドメインをコードするDNAをPCRによりscFvリンカーと一緒に組換えて、ファージミドベクター中にクローニングする。そのベクターを大腸菌中にエレクトロポレーションして大腸菌をヘルパ

50

ーファージに感染させる。これらの方法で使用されるファージは、典型的には、f d及びM 1 3を含む繊維状ファージであり、V H及びV Lドメインを通常、組換え法によりファージ遺伝子I I I又は遺伝子V I I Iのいずれかに融合させる。特定の抗原と結合する抗原結合ドメインを発現するファージを、抗原により、例えば、標識した抗原又は固体表面若しくはビーズに結合若しくは捕獲された抗原を用いて、選択又は同定することができる。本発明の抗体を作製するために利用しうるファージディスプレイ法の例としては、Brinkmanら、1995、J. Immunol. Methods 182:41-50; Amesら、1995、J. Immunol. Methods 184:177-186; Kettleboroughら、1994、Eur. J. Immunol. 24:952-958; Persicら、1997、Gene 187:9-18; Burtonら、1994、Advances in Immunology 57:191-280; 国際出願第P C T / G B 9 1 / 0 1 1 3 4号; 国際公開W O 9 0 / 0 2 8 0 9号、W O 9 1 / 1 0 7 3 7号、W O 9 2 / 0 1 0 4 7号、W O 9 2 / 1 8 6 1 9号、W O 9 3 / 1 1 2 3 6号、W O 9 5 / 1 5 9 8 2号、W O 9 5 / 2 0 4 0 1号、及びW O 9 7 / 1 3 8 4 4号; 並びに米国特許第5, 698, 426号、第5, 223, 409号、第5, 403, 484号、第5, 580, 717号、第5, 427, 908号、第5, 750, 753号、第5, 821, 047号、第5, 571, 698号、第5, 427, 908号、第5, 516, 637号、第5, 780, 225号、第5, 658, 727号、第5, 733, 743号、第5, 969, 108号、第6, 333, 187号、第5, 824, 529号、第5, 702, 892号に開示された方法が挙げられ、これらはそれぞれ参照によりその全文が本明細書に組み入れられる。

10

20

【0309】

以上の参考文献に記載の通り、ファージ選択の後、ファージからの抗体コード領域を単離し、さらにそれを使用して、ヒト抗体を含む全抗体、又は任意の他の所望の抗原結合フラグメントを作製し、それらを、例えば以下に記載のようにして、哺乳類細胞、昆虫細胞、植物細胞、酵母、及び細菌を含む任意の所望の宿主にて発現させることができる。組換え法によりF a b、F a b'及びF (a b') 2フラグメントを製造する技術はまた、国際公開W O 9 2 / 2 2 3 2 4号; Mullinaxら、1992、BioTechniques 12 (6):864-869; Sawaiら、1995、AJRI 34:26-34; 並びにBetterら、1988、Science 240:1041-1043(上記参考文献は参照によりその全文が組み入れられる)に開示された方法などの当技術分野で公知の方法を用いて、使用することができる。

30

【0310】

全抗体を作製するために、V H又はV Lヌクレオチド配列、制限酵素切断部位、及び制限酵素切断部位を保護するフランキング配列を含むP C Rプライマーを用いて、s c F vクローン中のV H又はV L配列を増幅することができる。当業者に公知のクローニング技術を利用して、P C R増幅されたV HドメインをV H定常領域、例えば、ヒト 4定常領域を発現するベクター中にクローニングし、また、P C R増幅したV LドメインをV L定常領域、例えばヒト 若しくは 定常領域を発現するベクター中にクローニングすることができる。好ましくは、V H又はV Lドメインを発現するベクターは、E F - 1プロモーター、分泌シグナル、可変ドメイン、定常ドメイン及びネオマイシンなどの選択マーカーに対するクローニング部位を含む。V H及びV Lドメインを、必要な定常領域を発現する1つのベクター中にクローニングすることもできる。次いで、重鎖変換ベクター及び軽鎖変換ベクターを培養細胞株中に共トランスフェクトし、当業者に公知の技術を用いて、全長抗体、例えばI g Gを発現する安定した一過性の培養細胞株を作製する。

40

【0311】

ヒトにおける抗体のi n v i v o使用、及びi n v i t r o検出アッセイを含む複数の用途について、ヒト化、ヒト又はキメラ抗体を使用することが好ましい場合がある。完全なヒト抗体及びヒト化抗体は、ヒト被験体の治療のためには特に望ましい。ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列由来の抗体ライブラリーを用いる上記のファージディスプレイ法を含む、当技術分野で公知の様々な方法により作製することができる。米国特許第4, 444, 887号及び第4, 716, 111号、; 並びに国際公開W O 9 8 / 4 6 6 4 5号、W O 9 8 / 5 0 4 3 3号、W O 9 8 / 2 4 8 9 3号、W O 9 8 / 1 6 6 5 4号、W

50

096/34096号、W096/33735号、及びW091/10741号も参照のこと；これらはそれぞれ参照によりその全文が本明細書に組み入れられる。

【0312】

ヒト抗体はまた、機能性の内因性免疫グロブリンを発現できないがヒト免疫グロブリン遺伝子を発現できるトランスジェニックマウスを用いて製造することもできる。例えば、ヒト重鎖及び軽鎖免疫グロブリン遺伝子複合体を、無作為に又は相同組換えによりマウス胚幹細胞中に導入してもよい。あるいは、ヒト重鎖及び軽鎖遺伝子に加えて、ヒト可変領域、定常領域、及び多様性領域を、マウス胚性幹細胞中に導入してもよい。相同組換えによりヒト免疫グロブリン遺伝子座を導入して、マウス重鎖及び軽鎖免疫グロブリン遺伝子を別々に又は同時に非機能化してもよい。特に、JH領域のホモ接合性欠失は内因性抗体産生を妨げる。10
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220
230
240
250
260
270
280
290
300
310
320
330
340
350
360
370
380
390
400
410
420
430
440
450
460
470
480
490
500
510
520
530
540
550
560
570
580
590
600
610
620
630
640
650
660
670
680
690
700
710
720
730
740
750
760
770
780
790
800
810
820
830
840
850
860
870
880
890
900
910
920
930
940
950
960
970
980
990
1000
1010
1020
1030
1040
1050
1060
1070
1080
1090
1100
1110
1120
1130
1140
1150
1160
1170
1180
1190
1200
1210
1220
1230
1240
1250
1260
1270
1280
1290
1300
1310
1320
1330
1340
1350
1360
1370
1380
1390
1400
1410
1420
1430
1440
1450
1460
1470
1480
1490
1500
1510
1520
1530
1540
1550
1560
1570
1580
1590
1600
1610
1620
1630
1640
1650
1660
1670
1680
1690
1700
1710
1720
1730
1740
1750
1760
1770
1780
1790
1800
1810
1820
1830
1840
1850
1860
1870
1880
1890
1900
1910
1920
1930
1940
1950
1960
1970
1980
1990
2000
2010
2020
2030
2040
2050
2060
2070
2080
2090
2100
2110
2120
2130
2140
2150
2160
2170
2180
2190
2200
2210
2220
2230
2240
2250
2260
2270
2280
2290
2300
2310
2320
2330
2340
2350
2360
2370
2380
2390
2400
2410
2420
2430
2440
2450
2460
2470
2480
2490
2500
2510
2520
2530
2540
2550
2560
2570
2580
2590
2600
2610
2620
2630
2640
2650
2660
2670
2680
2690
2700
2710
2720
2730
2740
2750
2760
2770
2780
2790
2800
2810
2820
2830
2840
2850
2860
2870
2880
2890
2900
2910
2920
2930
2940
2950
2960
2970
2980
2990
3000
3010
3020
3030
3040
3050
3060
3070
3080
3090
3100
3110
3120
3130
3140
3150
3160
3170
3180
3190
3200
3210
3220
3230
3240
3250
3260
3270
3280
3290
3300
3310
3320
3330
3340
3350
3360
3370
3380
3390
3400
3410
3420
3430
3440
3450
3460
3470
3480
3490
3500
3510
3520
3530
3540
3550
3560
3570
3580
3590
3600
3610
3620
3630
3640
3650
3660
3670
3680
3690
3700
3710
3720
3730
3740
3750
3760
3770
3780
3790
3800
3810
3820
3830
3840
3850
3860
3870
3880
3890
3900
3910
3920
3930
3940
3950
3960
3970
3980
3990
4000
4010
4020
4030
4040
4050
4060
4070
4080
4090
4100
4110
4120
4130
4140
4150
4160
4170
4180
4190
4200
4210
4220
4230
4240
4250
4260
4270
4280
4290
4300
4310
4320
4330
4340
4350
4360
4370
4380
4390
4400
4410
4420
4430
4440
4450
4460
4470
4480
4490
4500
4510
4520
4530
4540
4550
4560
4570
4580
4590
4600
4610
4620
4630
4640
4650
4660
4670
4680
4690
4700
4710
4720
4730
4740
4750
4760
4770
4780
4790
4800
4810
4820
4830
4840
4850
4860
4870
4880
4890
4900
4910
4920
4930
4940
4950
4960
4970
4980
4990
5000
5010
5020
5030
5040
5050
5060
5070
5080
5090
5100
5110
5120
5130
5140
5150
5160
5170
5180
5190
5200
5210
5220
5230
5240
5250
5260
5270
5280
5290
5300
5310
5320
5330
5340
5350
5360
5370
5380
5390
5400
5410
5420
5430
5440
5450
5460
5470
5480
5490
5500
5510
5520
5530
5540
5550
5560
5570
5580
5590
5600
5610
5620
5630
5640
5650
5660
5670
5680
5690
5700
5710
5720
5730
5740
5750
5760
5770
5780
5790
5800
5810
5820
5830
5840
5850
5860
5870
5880
5890
5900
5910
5920
5930
5940
5950
5960
5970
5980
5990
6000
6010
6020
6030
6040
6050
6060
6070
6080
6090
6100
6110
6120
6130
6140
6150
6160
6170
6180
6190
6200
6210
6220
6230
6240
6250
6260
6270
6280
6290
6300
6310
6320
6330
6340
6350
6360
6370
6380
6390
6400
6410
6420
6430
6440
6450
6460
6470
6480
6490
6500
6510
6520
6530
6540
6550
6560
6570
6580
6590
6600
6610
6620
6630
6640
6650
6660
6670
6680
6690
6700
6710
6720
6730
6740
6750
6760
6770
6780
6790
6800
6810
6820
6830
6840
6850
6860
6870
6880
6890
6900
6910
6920
6930
6940
6950
6960
6970
6980
6990
7000
7010
7020
7030
7040
7050
7060
7070
7080
7090
7100
7110
7120
7130
7140
7150
7160
7170
7180
7190
7200
7210
7220
7230
7240
7250
7260
7270
7280
7290
7300
7310
7320
7330
7340
7350
7360
7370
7380
7390
7400
7410
7420
7430
7440
7450
7460
7470
7480
7490
7500
7510
7520
7530
7540
7550
7560
7570
7580
7590
7600
7610
7620
7630
7640
7650
7660
7670
7680
7690
7700
7710
7720
7730
7740
7750
7760
7770
7780
7790
7800
7810
7820
7830
7840
7850
7860
7870
7880
7890
7900
7910
7920
7930
7940
7950
7960
7970
7980
7990
8000
8010
8020
8030
8040
8050
8060
8070
8080
8090
8100
8110
8120
8130
8140
8150
8160
8170
8180
8190
8200
8210
8220
8230
8240
8250
8260
8270
8280
8290
8300
8310
8320
8330
8340
8350
8360
8370
8380
8390
8400
8410
8420
8430
8440
8450
8460
8470
8480
8490
8500
8510
8520
8530
8540
8550
8560
8570
8580
8590
8600
8610
8620
8630
8640
8650
8660
8670
8680
8690
8700
8710
8720
8730
8740
8750
8760
8770
8780
8790
8800
8810
8820
8830
8840
8850
8860
8870
8880
8890
8900
8910
8920
8930
8940
8950
8960
8970
8980
8990
9000
9010
9020
9030
9040
9050
9060
9070
9080
9090
9100
9110
9120
9130
9140
9150
9160
9170
9180
9190
9200
9210
9220
9230
9240
9250
9260
9270
9280
9290
9300
9310
9320
9330
9340
9350
9360
9370
9380
9390
9400
9410
9420
9430
9440
9450
9460
9470
9480
9490
9500
9510
9520
9530
9540
9550
9560
9570
9580
9590
9600
9610
9620
9630
9640
9650
9660
9670
9680
9690
9700
9710
9720
9730
9740
9750
9760
9770
9780
9790
9800
9810
9820
9830
9840
9850
9860
9870
9880
9890
9900
9910
9920
9930
9940
9950
9960
9970
9980
9990
10000

【0313】

キメラ抗体は、抗体の異なる部分が異なる免疫グロブリンに由来する分子である。キメラ抗体を製造する方法は当技術分野で公知である。例えば、Morrison, 1985, Science 229:1202; Oiら, 1986, BioTechniques 4:214; Gilliesら, 1989, J. Immunol. Methods 125:191-202; 並びに米国特許第5,807,715号、第4,816,567号、第4,816,397号、及び第6,331,415号(これらは本明細書に参照によりその全文が組み入れられる)を参照のこと。

【0314】

ヒト化抗体は、所定の抗原と結合することができ、そして実質的にヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有するフレームワーク及び実質的に非ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有するCDRを含む抗体又はその変異体若しくはそのフラグメントである。ヒト化抗体は、実質的に少なくとも1つの、そして典型的には2つの可変ドメイン(Fab、Fab'、F(ab')₂、Fabc、Fv)を含み、ここでCDR領域の全て又は実質的に全てが非ヒト免疫グロブリン(すなわち、ドナー抗体)のCDR領域と対応しかつフレームワーク領域の全て又は実質的に全てがヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のフレームワーク領域である。好ましくは、ヒト化抗体はまた、少なくとも免疫グロブリン定常領域(Fc)の一部、典型的にはヒト免疫グロブリンの一部を含む。通常、抗体は軽鎖並びに重鎖の少なくとも可変ドメインの両方を含有するであろう。抗体はまた、重鎖のCH1、ヒンジ、CH2、CH3、及びCH4域を含んでもよい。ヒト化抗体は、IgM、IgG、IgD、IgA及びIgEを含む免疫グロブリンのいずれのクラス、及びIgG₁、IgG₂、IgG₃及びIgG₄を含むいずれのイソ型から選択してもよい。通常、定

常ドメインは、ヒト化抗体が細胞傷害活性を示すことが所望される補体固定定常ドメインであり、かつクラスは典型的にはIgG₁である。かかる細胞傷害活性が所望でない場合、定常ドメインはIgG₂クラスである。ヒト化抗体は1以上のクラス又はイソ型からの配列を含んでもよく、そして所望のエフェクター機能を最適化するための特定の定常ドメインの選択は当技術分野の通常の技術に包含されている。ヒト化抗体のフレームワーク及びCDR領域は正確に親配列に対応する必要はなく、例えば、ドナーCDR又はコンセンサスフレームワークは少なくとも1つの残基の置換、挿入又は欠失により突然変異されていてその部位におけるCDR又はフレームワーク残基がコンセンサス又はインポート抗体に対応しないようにしてもよい。しかしかかる突然変異は広汎なものではないであろう。通常、親フレームワーク及びCDR配列の残基と対応しうるヒト化抗体残基は、少なくとも75%、さらにしばしば90%、そして最も好ましくは95%超であろう。ヒト化抗体は、当技術分野で公知の様々な技術を用いて製造することができ、そのような技術としては、限定されるものでないが、CDRグラフト(欧州特許EP 239,400号;国際公開WO 91/09967号;及び米国特許第5,225,539号、第5,530,101号、第5,585,089号)、ベニアリング(veneering)又は再表面形成(resurfacing)(欧州特許EP 592,106;EP 519,596;Padlan, 1991, Molecular Immunology 28(4/5):489-498; Studnickaら, 1994, Protein Engineering 7(6):805-814;及びRoguskaら, 1994, PNAS 91:969-973)、及びチェーンシャッフリング(chain shuffling)(米国特許第5,565,332号)、並びに、例えば、米国特許第6,407,213号、第5,766,886号、WO 93/17105号、Tanら, J. Immunol. 169:1119-25 (2002)、Caldasら, タンパク質 Eng. 13(5):353-60 (2000)、Moreaら, Methods 20(3):267-79 (2000)、Bacaら, J. Biol. Chem. 272(16):10678-84 (1997)、Roguskaら, タンパク質 Eng. 9(10):895-904 (1996)、Coutoら, Cancer Res. 55(23 Supp):5973s-5977s (1995)、Coutoら, Cancer Res. 55(8):1717-22 (1995)、Sandhu JS, Gene 150(2):409-10 (1994)、及びPedersenら, J. Mol. Biol. 235(3):959-73 (1994)に開示された技術が挙げられる。しばしば、フレームワーク領域のフレームワーク残基を、CDRドナー抗体由来の対応する残基によって置換して、抗原結合を改変し、好ましくは改良する。これらのフレームワーク置換は、当技術分野で公知の方法によって、例えば、CDRとフレームワーク残基の相互作用をモデル化して抗原結合に重要なフレームワーク残基を同定し、さらに配列比較により特定位置の異常なフレームワーク残基を同定することによって確認する(例えば、本明細書に参照によりその全文が組み入れられる、Queenら, 米国特許第5,585,089号;及びRiechmannら, 1988, Nature 332:323を参照)。

【0315】

単ドメイン抗体、例えば、軽鎖を欠損する抗体を、当技術分野で公知の方法により作製することができる。Riechmannら, 1999, J. Immunol. 231:25-38; Nuttallら, 2000, Curr. Pharm. Biotechnol. 1(3):253-263; Muijderman, 2001, J. Biotechnol. 74(4):2773-2778; 米国特許第6,005,079号;及び国際公開WO 94/04678号、WO 94/25591号、及びWO 01/44301号を参照されたい(それぞれ、本明細書に参照により組み入れられる)。

【0316】

さらに、今度は、抗原(例えば、インテグリン_{v₃})と免疫特異的に結合する抗体を使用し、当業者に公知の技術を用いて、抗原を「模倣する」抗イディオタイプ抗体を作製することができる(例えば、Greenspan & Bona, 1989, FASEB J. 7(5):437-444;及びNissinoff, 1991, J. Immunol. 147(8):2429-2438を参照)。

【0317】

4.9.1 抗体をコードするポリヌクレオチド配列

本発明は、抗原(例えば、インテグリン_{v₃})と免疫特異的に結合する抗体又は抗体フラグメントをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供する。本発明はまた、例えば、先に規定したような、高いストリンジェンシー、中度の若しくは低いストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件のもとで、本発明の抗体をコードする

ポリヌクレオチドとハイブリダイズするポリヌクレオチドも包含する。

【0318】

ポリヌクレオチドを得て、当技術分野で公知のいずれかの方法によりポリヌクレオチドのヌクレオチド配列を決定することができる。所望の抗原に対して免疫特異的な抗体のヌクレオチド配列は、例えば、文献又はGenBankなどのデータベースから得ることができる。VITAXINTMのアミノ酸配列は既知であるので、これらの抗体をコードするヌクレオチド配列を、当技術分野で公知の方法を利用して(すなわち、特定のアミノ酸をコードすることが知られるヌクレオチドコドン、抗体をコードする核酸を生成するように組み立てて)決定することができる。抗体をコードするかかるポリヌクレオチドは、化学合成したオリゴヌクレオチドから組み立てることができ(例えば、Kutmeierら, 1994, BioTechniques 17:242に記載の通り)、これは、簡単に説明すると、抗体又はその変異体をコードする配列の一部を含有する重複オリゴヌクレオチドの合成、これらのオリゴヌクレオチドのアニリング及びライゲーション、次いでライゲートしたオリゴヌクレオチドのPCRによる増幅を伴う。

10

【0319】

あるいは、抗体をコードするポリヌクレオチドを、好適な起源由来の核酸から作製することができる。特定の抗体をコードする核酸を含有するクローンが入手できなくても、その抗体分子の配列が既知であれば、その免疫グロブリンをコードする核酸は、化学的に合成することができるし、あるいは、適当な起源(例えば、抗体cDNAライブラリー若しくはそれから作製したcDNAライブラリー、それから単離した核酸、好ましくはポリA + RNA、本発明の抗体を発現するように選択されたハイブリドーマ細胞などの、抗体を発現する任意の組織若しくは細胞)からその配列の3'及び5'末端にハイブリダイズする合成プライマーを用いるPCR増幅によるか、又は、特定の遺伝子配列に特異的なオリゴヌクレオチドプローブを用いて、例えばcDNAライブラリーから前記抗体をコードするcDNAクローンを同定してクローニングすることにより、取得することができる。PCRにより作製された増幅核酸は、次いで、当技術分野で公知の方法を用いて複製可能なクローニングベクター中にクローニングすることができる。

20

【0320】

抗体のヌクレオチド配列が一度決定されると、抗体のヌクレオチド配列を、ヌクレオチド配列の遺伝子操作に関する当技術分野で公知の方法、例えば組換えDNA技術、位置指定突然変異、PCRなど(例えば、Sambrookら, 1990, 「分子クローニング、研究室マニュアル(Molecular Cloning, A Laboratory Manual)」, 第2版, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY、及びAusubelら, 編, 1998, 「分子生物学の現行プロトコル(Current Protocols in Molecular Biology)」, John Wiley & Sons, NY、に記載の技術を参照、これらの文献は本明細書に参照によりその全文が組み入れられる)を用いて遺伝子操作して、異なるアミノ酸配列を有する抗体を作製し、例えばアミノ酸置換、欠失、及び/又は挿入を創出することができる。

30

【0321】

特定の実施形態においては、少なくとも1つのCDRを、慣用される組換えDNA技術を利用してフレームワーク領域内に挿入する。フレームワーク領域は、天然又はコンセンサスフレームワーク領域であってもよく、好ましくはヒトフレームワーク領域である(例えば、ヒトフレームワーク領域の列挙については、Chothiaら, 1998, J. Mol. Biol. 278:457-479を参照)。好ましくは、フレームワーク領域とCDRの組合せにより作製されたポリヌクレオチド配列は、特定の抗原(例えば、インテグリン_{v₃})と免疫特異的に結合する抗体をコードする。好ましくは、1以上のアミノ酸置換をフレームワーク領域内で引き起こしてもよく、かつ好ましくはそのアミノ酸置換は抗体のその抗原との結合を改良するものである。さらに、かかる方法を利用して、鎖内ジスルフィド結合に参加する1以上の可変領域システイン残基のアミノ酸置換若しくは欠失を引き起こし、1以上の鎖内ジスルフィド結合を欠く抗体分子を作製してもよい。ポリヌクレオチドに対するその他の改変は本発明により包含されかつ当技術分野の範囲内にある。

40

50

【0322】

4.9.2 抗体の組換え発現

抗原（例えばインテグリン_{v₃}）と免疫特異的に結合する本発明の抗体（例えば、本発明の抗体の重鎖若しくは軽鎖、又は本発明の一本鎖抗体）の組換え発現は、抗体をコードするポリヌクレオチドを含有する発現ベクターの構築を必要とする。本発明の抗体分子、抗体の重鎖若しくは軽鎖、又は抗体フラグメント（好ましくは、重鎖又は軽鎖の可変ドメインを含むが、必ずしも必要ではない）をコードするポリヌクレオチドが一度得られると、抗体分子を製造するためのベクターは、当技術分野で公知の技術を利用して組換えDNA技術により作製することができる。例えば、本明細書に参照によりその全文が組み入れられる、米国特許第6,331,415号を参照のこと。そこで、抗体をコードするヌクレオチド配列を含有するポリヌクレオチドを発現させることによりタンパク質を製造する方法を本明細書に記載する。当業者に公知の方法を利用して、抗体コード配列及び適当な転写及び翻訳制御シグナルを含有する発現ベクターを構築することができる。これらの方法としては、例えば、*in vitro*組換えDNA技術、合成技術、及び*in vivo*遺伝子組換えが挙げられる。本発明は、従って、本発明の抗体分子、抗体の重鎖若しくは軽鎖、抗体の重鎖若しくは軽鎖可変ドメイン又はそれらの部分、あるいは重鎖若しくは軽鎖のCDRをコードし、プロモーターと機能しうる形で連結されたヌクレオチド配列を含む複製可能なベクターを提供する。かかるベクターは、抗体分子の定常領域をコードするヌクレオチド配列（例えば、国際公開WO86/05807号；国際公開WO89/01036号；及び米国特許第5,122,464号を参照）を含んでもよく、また抗体の可変ドメインをかかると同時にクローニングして重鎖全体、軽鎖全体、又は重鎖全体と軽鎖全体の両方を発現させてもよい。

10

20

【0323】

発現ベクターを通常の技術により宿主細胞に導入し、次いでトランスフェクトした細胞を通常の技術により培養して、本発明の抗体を製造する。従って、本発明は、本発明の抗体若しくはそのフラグメント、あるいはその重鎖若しくは軽鎖又はそれらの一部分、あるいは本発明の一本鎖抗体をコードし、異種プロモーターと機能しうる形で連結されたポリヌクレオチドを含有する宿主細胞を含む。2本鎖抗体を発現させるための好ましい実施形態においては、以下に詳しく説明するように、重鎖及び軽鎖の両方をコードするベクターを宿主細胞において同時発現させ、免疫グロブリン分子全体を発現させることができる。

30

【0324】

様々な宿主発現ベクター系を利用して、本発明の抗体分子を発現させることができる（例えば、米国特許第5,807,715号を参照）。かかる宿主発現系は、本発明のコード配列を作製し次いで精製するために用いられる運搬体を意味するのみならず、適当なヌクレオチドコード配列を用いて形質転換又はトランスフェクトすると、本発明の抗体分子を*in situ*で発現することができる細胞も意味する。これらとしては、限定されるものでないが、抗体コード配列を含有する組換えバクテリオファージDNA、プラスミドDNA又はコスミドDNA発現ベクターを用いて形質転換した細菌などの微生物（例えば、大腸菌及び枯草菌）；抗体コード配列を含有する組換え酵母発現ベクターを用いて形質転換した酵母（例えば、サッカロミセス・ピキア）；抗体コード配列を含有する組換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）に感染した昆虫細胞系；組換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス、CaMV；タバコモザイクウイルス、TMV）に感染したか若しくは抗体コード配列を含有する組換えプラスミド発現ベクター（例えば、Tiプラスミド）を用いて形質転換した植物細胞系；又は、哺乳類細胞のゲノム由来のプロモーター（例えば、メタロチオネインプロモーター）若しくは哺乳類ウイルス由来のプロモーター（例えば、アデノウイルス後期プロモーター；ワクシニアウイルス7.5Kプロモーター）を含有する組換え発現構築物を保持する哺乳類細胞系（例えば、COS、CHO、BHK、293、NSO、及び3T3細胞）が挙げられる。好ましくは、大腸菌などの細菌細胞を、そしてさらに好ましくは、特に組換え抗体分子全体を発現させるために真核細胞を使用して、組換え抗体分子を発現させる。例えば、チャイ

40

50

ニーズハムスター卵巣細胞などの哺乳類細胞は、ヒトサイトメガロウイルス由来の主要中初期遺伝子プロモーターエレメントのようなベクターと一緒に使うと、抗体の有効な発現系である (Foeckingら, 1986, Gene 45:101; 及びCockettら, 1990, Bio/Technology 8:2)。特定の実施形態においては、少なくとも1つの抗原 (例えばインテグリン v_3) と免疫特異的に結合する本発明の抗体、その誘導体又は類似体をコードするヌクレオチド配列の発現を、構成的プロモーター、誘導プロモーター又は組織特異的プロモーターにより調節する。

【0325】

細菌系においては、様々な発現ベクターを、発現される抗体分子に対して意図される用途に依存して有利に選択することができる。例えば、抗体分子の医薬組成物を作製するために大量のかかる抗体を生産する場合には、容易に精製される融合タンパク質産物の高レベルの発現を指令するベクターが望ましい。かかるベクターとしては、限定されるものではないが、抗体コード配列を個々にlacZコード領域とイン・フレームとなるようにベクター中にライゲートして融合タンパク質を産生させうる大腸菌発現ベクターpUR278 (Rutherら, 1983, EMBO 12:1791); pINベクター (Inouye & Inouye, 1985, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109; Van Heeke & Schuster, 1989, J. Biol. Chem. 24:5503-5509) などが挙げられる。pGEXベクターを利用して、外来ポリペプチドをグルタチオン-5-トランスフェラーゼ (GST) との融合タンパク質として発現させることもできる。一般的に、かかる融合タンパク質は可溶であり、マトリックスであるグルタチオンアガロースビーズへの吸着及び結合と、それに続く遊離グルタチオンの存在下での溶出により、溶解細胞から容易に精製することができる。pGEXベクターを、トロンピン又はXa因子プロテアーゼ切断部位を含むように設計し、クローニングした標的遺伝子産物をGST部分から遊離させることができる。

【0326】

昆虫系においては、オートグラフィア・カリフォルニカ核多角体病ウイルス (AcNPV) を、外来遺伝子を発現するベクターとして利用する。該ウイルスは、スポドプテラ・フルギペルダ (Spodoptera frugiperda) 細胞で増殖する。抗体コード配列を個々にそのウイルスの非必須領域 (例えば、ポリヘドリン遺伝子) 中にクローニングしてAcNPVプロモーター (例えば、ポリヘドリンプロモーター) の制御下に置くことができる。

【0327】

哺乳類宿主細胞においては、様々なウイルスに基づく発現系を使用することができる。アデノウイルスを発現ベクターとして利用する場合、目的の抗体コード配列を、アデノウイルス転写/翻訳制御複合体、例えば、後期プロモーター及びトリパーティ (tripartite) リーダー配列とライゲートしてもよい。次いでこのキメラ遺伝子を、*in vitro* 又は *in vivo* 組換えによりアデノウイルスゲノムに挿入することができる。ウイルスゲノムの非必須領域 (例えば、領域E1又はE3) への挿入により、感染宿主において生存可能でかつ抗体分子を発現しうる組換えウイルスを得ることができる (例えば、Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:355-359を参照)。特定の開始シグナルも、挿入された抗体コード配列の効率的な翻訳に必要でありうる。これらのシグナルとしてはATG開始コドン及び隣接配列が挙げられる。さらに、開始コドンは所望のコード配列のリーディングフレームと同期していて全インサートの翻訳を保証しなければならない。これらの外因性翻訳制御シグナル及び開始コドンは、天然及び合成の両方の様々な起源のものであってよい。発現効率は、適当な転写エンハンサーエレメント、転写ターミネーターなど (例えば、Bittnerら, 1987, Methods in Enzymol. 153:51-544を参照) を組み入れることにより増強することができる。

【0328】

さらに、挿入された配列の発現をモジュレートするか、又は所望の特定の様式で遺伝子産物を修飾及びプロセシングする宿主細胞株を選択することができる。タンパク質産物のかかる修飾 (例えば、グリコシル化) 及びプロセシング (例えば、切断) は、タンパク質の機能にとって重要でありうる。異なる宿主細胞は、タンパク質及び遺伝子産物の翻訳後

10

20

30

40

50

プロセッシング及び修飾のための特有かつ特定の機構を有する。適当な細胞系又は宿主系を選んで、発現された外来タンパク質の正しい修飾とプロセッシングを保証することができる。この目的のために、適切な一次転写のプロセッシング、遺伝子産物のグリコシル化及びリン酸化のための細胞機構を持つ宿主真核細胞を使用することができる。かかる哺乳類宿主細胞としては、限定されるものでないが、CHO、VERY、BHK、HeLa、COS、MDCK、293、3T3、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT20及びT47D、NSO（内因的に全く免疫グロブリン鎖を産生しないマウス骨髄腫培養細胞株）、CRL7030及びHsS78Bst細胞が挙げられる。

【0329】

組換えタンパク質の長期間にわたる高収量の生産のためには、安定した発現が好ましい。例えば、安定して抗体分子を発現する培養細胞株を遺伝子操作によって作ることができる。ウイルスの複製起点を含有する発現ベクターを用いるのではなく、宿主細胞を、適当な発現制御エレメント（例えば、プロモーター、エンハンサー、転写ターミネーター、ポリアデニル化部位など）により制御したDNA、及び選択マーカーを用いて形質転換することができる。外来DNAの導入後、遺伝子操作した細胞を、1～2日間富栄養培地で増殖させ、次いで選択培地に切り換えてもよい。組換えプラスミド中の選択マーカーは、選択に対する耐性を付与し、細胞がプラスミドをその染色体中に安定的に組み込み、増殖して細胞巢を形成することを可能にするので、これを次にクローニングして培養細胞株に拡大することができる。この方法を利用して抗体分子を発現する細胞系を遺伝子操作により有利に作製することができる。かかる遺伝子操作で作製した培養細胞株は、抗体分子と直接又は間接に相互作用する組成物をスクリーニングしたり評価したりするのに特に有用である。

【0330】

様々な選択系を利用することができ、限定されるものでないが、例えば単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（Wiglerら、1977、Cell 11:223）、ヒポキサンチン-グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ（Szybalska & Szybalski, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48:202）、及びアデニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ（Lowyら、1980、Cell 22:8-17）遺伝子が挙げられ、これらはそれぞれtk-、hgprt-又はaprt-細胞において使用することができる。また、以下の遺伝子については代謝拮抗物質耐性を選択の基礎として利用することができる：メトトレキサート耐性を付与するdhfr（Wiglerら、1980、Natl. Acad. Sci. USA 77:357；O'Hareら、1981、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527）；ミコフェノール酸耐性を付与するgpt（Mulligan & Berg, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072）；アミノグリコシドG-418耐性を付与するneo（Wu及びWu, 1991, Biotherapy 3:87-95；Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596；Mulligan, 1993, Science 260:926-932；並びにMorgan及びAnderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217；May, 1993, TIB TECH 11 (5):155-215）；並びにハイグロマイシン耐性を付与するhygro（Santerreら、1984、Gene 30:147）。当技術分野で公知の組換えDNA技法を慣用的に適用して所望の組換えクローンを選択することができ、かかる方法は、例えば、Ausubelら（編）、「Current Protocols in Molecular Biology」、John Wiley & Sons, NY (1993)；Kriegler、「Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual」、Stockton Press, NY (1990)；及びDracopoliら（編）、「Current Protocols in Human Genetics」、John Wiley & Sons, NY (1994)の第12章及び第13章；Colberrre-Garapinら、1981、J. Mol. Biol. 150:1（これらは参照により本明細書にその全文が組み入れられる）に記載されている。

【0331】

抗体分子の発現レベルは、ベクター増幅により増加させることができる（総説については、Bebbington及びHentschel、「The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning」、Vol.3. (Academic Press, New York, 1987)を参照）。抗体を発現するベクター系中のマーカーが増幅可能であれば、宿主細胞培養中に存在するインヒビターレベルの増加は、マーカー遺伝

子のコピー数を増加させうる。増幅される領域は、抗体遺伝子と関連しているので、抗体の産生も増加しうる (Crouseら, 1983, Mol. Cell. Biol. 3:257)。

【0332】

宿主細胞を、本発明の2つの発現ベクター、すなわち、重鎖由来のポリペプチドをコードする第1ベクターと軽鎖由来のポリペプチドをコードする第2ベクターとを用いて共トランスフェクトすることができる。その2つのベクターは、重鎖ポリペプチドと軽鎖ポリペプチドの同等の発現を可能にする同一の選択マーカ含有してもよい。あるいは、重鎖ポリペプチドと軽鎖ポリペプチドの両方をコードしかつ発現できる単一ベクターを利用してもよい。かかる状況では重鎖の前に軽鎖を配置して、毒性である遊離の重鎖が過剰になることを避けなければならない (Proudfoot, 1986, Nature 322:52; 及びKohler, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:2 197)。重鎖と軽鎖のコード配列はcDNA又はゲノムDNAを含んでいてもよい。

【0333】

本発明の抗体分子が組換え発現により一旦産生されれば、抗体分子は、免疫グロブリン分子を精製するための当技術分野で公知の任意の方法により、例えば、クロマトグラフィ(例えば、イオン交換、アフィニティー、特に、プロテインAの後の特異的抗原に対する親和性、及びサイズ分離カラムクロマトグラフィ)により、遠心分離、溶解度差 (differential solubility) により、又はタンパク質を精製する他の任意の標準技術により、精製することができる。さらに、本発明の抗体又はそのフラグメントを、精製を容易にする本明細書に記載されているか又はさもなくば当技術分野で公知の異種ポリペプチド配列と融合させてもよい。

【0334】

本発明はまた、当技術分野で公知の方法(限定されるものではないが組換え方法)により作製される本発明のタンパク質、ペプチド及びポリペプチドを包含する。国際公開WO 02/070007号(参照によりその全体を本明細書に組み入れる)を参照されたい。

【0335】

4.10 均等物

当業者であれば、本明細書に記載の特定の実施形態に対する多数の均等物を理解しうるか又はさらに慣用的実験を行うことなく確認できるであろう。かかる均等物は添付の特許請求の範囲に包含されると考える。

【0336】

本明細書に記述した全ての公開文献、特許及び特許出願は、あたかもそれぞれの個々の公開文献、特許又は特許出願が特定してかつ個々に参照により本明細書に組み入れられると示されたのと同じように、参照により本明細書にその全文が組み入れられる。

【配列表】

10

20

30

SEQUENCE LISTING

<110> MedImmune, Inc.
 <120> USES OF INTEGRIN $\alpha v\beta 3$ ANTAGONISTS
 <130> 10271-101-228
 <140>
 <141>
 <150> 60/444,156
 <151> 2003-01-30
 <160> 6 10
 <170> FastSEQ for Windows Version 4.0
 <210> 1
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Murine
 <220>
 <223> VH1 CDR of LM609
 <400> 1
 Ser Tyr Asp Met Ser
 1 5 20
 <210> 2
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Murine
 <220>
 <223> VH2 CDR of LM609
 <400> 2
 Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
 1 5
 <210> 3
 <211> 8 30
 <212> PRT
 <213> Murine
 <220>
 <223> VH3 CDR of LM609
 <400> 3
 His Asn Tyr Gly Ser Phe Ala Tyr
 1 5
 <210> 4
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Murine 40

<220>

<223> VL1 CDR of LM609

<400> 4

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn His Leu His
1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Murine

<220>

<223> VL2 CDR of LM609

10

<400> 5

Tyr Arg Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Murine

<220>

<223> VL3 CDR of LM609

<400> 6

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro His Thr
1 5

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/02700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 39/395; C07K 16/28 US CL : 424/130.1, 133.1, 141.1, 143.1, 152.1; 530/387.1, 387.3, 38.1, 388.2, 388.22 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) U.S. : 424/130.1, 133.1, 141.1, 143.1, 152.1; 530/387.1, 387.3, 38.1, 388.2, 388.22 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category #	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2001/0016645 A1 (HUSE et al.) 23 August 2001, see entire document.	1-40
Y	US 2001/0037523 A1 (RUBEN et al.) 28 March 2002, see entire document, particularly paragraph [0674] and paragraph [0916]	1-40
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> 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 "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 13 December 2004		Date of mailing of the international search report 25 JAN 2005
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. (703)305-3230		Authorized officer Catherine Bell-Harris Philip Gambel Telephone No. (571) 272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/02700

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
DIALOG, BIOSIS, CA, EMBASE, MEDLINES, WEST
search terms: wilder, vitaxin, lm609, alphavbeta3, treat?, thera?, periodontal, gorham-Ostrot, wilson's disease, otitis media,
osterarthropathy

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/43 (2006.01)	A 6 1 K 31/43	
A 6 1 K 31/65 (2006.01)	A 6 1 K 31/65	
A 6 1 K 31/7036 (2006.01)	A 6 1 K 31/7036	
A 6 1 K 8/02 (2006.01)	A 6 1 K 8/02	
A 6 1 Q 11/00 (2006.01)	A 6 1 Q 11/00	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 マオ, スー - ヤウ

アメリカ合衆国 2 0 8 7 9 メリーランド州, ゲイザーズバーグ, サイプレス ヒル ドライブ
7 1 0 1

F ターム(参考) 4C083 AC311 AC521 AC641 AC861 AD391 CC41 DD22 DD41 EE33
4C084 AA17 AA20 NA14 ZA341 ZA671 ZA961
4C085 AA14 BB11 BB31 CC13
4C086 AA01 CC04 DA15 DA17 DA29 DA34 EA09 MA02 MA04 NA14
ZA34 ZA67 ZA96
4C206 AA01 GA02 GA31 MA02 MA04 NA14 ZA34 ZA67 ZA96