

(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2012-502919  
(P2012-502919A)

(43) 公表日 平成24年2月2日(2012.2.2)

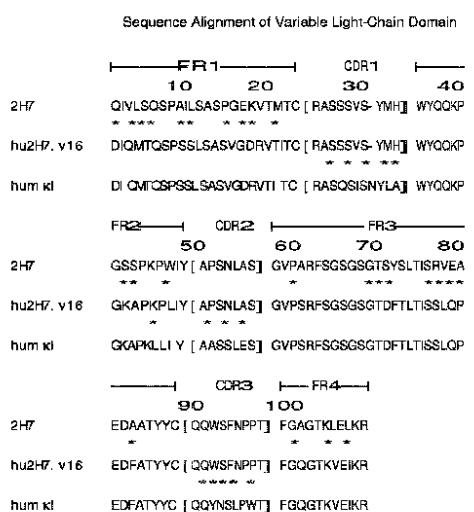
審查請求 未請求 予備審查請求 未請求 (全 97 頁)

(21) 出願番号	特願2011-527065 (P2011-527065)	(71) 出願人	509012625 ジェネンテック, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
(86) (22) 出願日	平成21年9月16日 (2009. 9. 16)	(74) 代理人	100109726 弁理士 園田 吉隆
(85) 翻訳文提出日	平成23年5月16日 (2011. 5. 16)	(74) 代理人	100101199 弁理士 小林 義教
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/057151	(72) 発明者	スマス, クレイグ アメリカ合衆国 ワシントン 98112 , シアトル, 42番 アヴェニュー イースト 1507
(87) 国際公開番号	WO2010/033587		
(87) 国際公開日	平成22年3月25日 (2010. 3. 25)		
(31) 優先権主張番号	61/097, 464		
(32) 優先日	平成20年9月16日 (2008. 9. 16)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】進行型多発性硬化症の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、患者における進行型多発性硬化症（MS）を治療するための方法と、そのような用途に対する指示書を含む製造品に関するものである。



**FIG. 1A**

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

有効量の抗 C D 2 0 抗体を患者に投与することを含む患者における進行型多発性硬化症を治療する方法であって、治療が、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される一又は複数の特性を有する患者に基づく方法。

**【請求項 2】**

進行型多発性硬化症が一次性進行型多発性硬化症である請求項 1 に記載の方法。 10

**【請求項 3】**

進行型多発性硬化症が二次性進行型多発性硬化症である請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

進行型多発性硬化症が進行性再発性多発性硬化症である請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

患者が治療開始時に再発寛解型多発性硬化症と診断されていない請求項 1 に記載の方法。

。

**【請求項 6】**

患者が試料中に炎症のエビデンスを更に有している請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

試料が脳脊髄液試料である請求項 6 に記載の方法。 20

**【請求項 8】**

炎症のエビデンスが、 I g G インデックスの増加によって示される請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

炎症のエビデンスが、等電点電気泳動によって検出される I g G オリゴクローナルバンドによって示される請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 10】**

患者が約 1 5 歳未満の間、約 5 . 0 より大きい E D S S を有していた請求項 1 に記載の方法。 30

**【請求項 11】**

患者が約 1 0 歳未満の間、約 5 . 0 より大きい E D S S を有していた請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 12】**

治療開始前の 2 年にわたる E D S S の増加が再発に起因しうるものではない請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 13】**

E D S S の増加が、治療開始前の 2 年にわたる E D S S における少なくとも約 1 . 5 ポイントの増加である請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 14】**

治療開始前の 2 年にわたる E D S S の増加が再発に起因しうるものではない請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 15】**

患者の年齢が約 5 1 未満である請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 16】**

患者が治療開始前の 2 年以内に二回以上の再発を更に有していた請求項 1 に記載の方法。

。

**【請求項 17】**

治療開始時の E D S S が約 3 . 0 と約 6 . 5 の間である請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 18】**

10

20

30

40

50

治療が、確認された無増悪期間を減少させる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

確認された疾患進行が、12週間の間維持されている E D S S の増加である請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

確認された疾患進行が、24週間の間維持されている E D S S の増加である請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

抗 C D 2 0 抗体が、a) 配列番号：10、配列番号：11、及び配列番号：12を含む 3つのC D R領域を含む重鎖可変領域、及びb) 配列番号：4、配列番号：5、及び配列番号：6を含む3つのC D R領域を含む軽鎖可変領域を含む請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 22】

抗 C D 2 0 抗体がオクレリズマブである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】

抗 C D 2 0 抗体がリツキシマブである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

抗 C D 2 0 抗体がオファツムマブである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 25】

抗 C D 2 0 抗体が T R U - 0 1 5 又は S B I - 0 8 7 である請求項 1 に記載の方法。 20

【請求項 26】

抗 C D 2 0 抗体が G A 1 0 1 である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 27】

抗 C D 2 0 抗体が h A 2 0 である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 28】

有効量の抗 C D 2 0 抗体を患者に投与して、約 0 . 3 から約 4 . 0 グラムの間の初期の抗 C D 2 0 抗体暴露と、続く約 0 . 3 から約 4 . 0 グラムの間の第二の抗 C D 2 0 抗体暴露をもたらす請求項 1 に記載の方法。

【請求項 29】

初期の抗 C D 2 0 抗体暴露及び / 又は第二の抗 C D 2 0 抗体暴露が約 0 . 3 から約 1 . 5 グラムの間である請求項 2 8 に記載の方法。 30

【請求項 30】

第二の暴露が、初期の暴露から約 1 6 から 6 0 週までにはもたらされない請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 31】

抗 C D 2 0 抗体暴露が、抗 C D 2 0 抗体の一又は二の用量として患者にもたらされる請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 32】

( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される一又は複数の特性を有することが患者に見いだされた場合の患者における進行型多発性硬化症を治療する方法であって、治療が有効量の抗 C D 2 0 抗体を患者に投与することを含む方法。 40

【請求項 33】

進行型多発性硬化症の治療方法であって、

( a ) ( i ) 約 5 5 歳未満の年齢、( i i ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( i i i ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( i v ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される一又は複数の特性を有する、進行型多発性硬化症の患者を選択し； 50

( b ) このようにして選択された患者に有効量の抗 C D 2 0 抗体を投与することを含む方法。

**【請求項 3 4】**

進行型多発性硬化症の患者が抗 C D 2 0 抗体での治療に応答するかどうかを評価する方法であって、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )からなる群から選択される一又は複数の特性を評価することを含み、患者における該特性の一又は複数が、患者が該治療に対して応答性であることを示す方法。

**【請求項 3 5】**

抗 C D 2 0 抗体治療に応答する可能性のある進行型多発性硬化症の患者を同定する方法であって、

( a ) ( i ) 約 5 5 歳未満の年齢、( i i ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( i i i ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( i v ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )からなる群から選択される一又は複数の特性を評価し；

( b ) ( i ) 約 5 5 歳未満の年齢、( i i ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( i i i ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( i v ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )からなる群から選択される一又は複数の特性を有する患者を同定することを含む方法。

**【請求項 3 6】**

進行型多発性硬化症患者亜集団における使用のために抗 C D 2 0 抗体又はその薬学的に許容可能な組成物をマーケティングするための方法であって、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )からなる群から選択される一又は複数の特性を有する該亜集団の患者によって特徴付けられる患者亜集団を治療するために抗 C D 2 0 抗体を使用することをターゲットの聴衆に知らせることを含む方法。

**【請求項 3 7】**

抗 C D 2 0 抗体と薬学的に許容可能な担体を含有する薬学的組成物と、抗 C D 2 0 抗体又は薬学的組成物が、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )からなる群から選択される一又は複数の特性を有する多発性硬化症患者を治療する効能があることを示すラベルを、併せて包装して含む、製造品。

**【請求項 3 8】**

進行型多発性硬化症の患者が多発性硬化症を治療するために使用される薬剤での治療に応答するかどうかを予測する方法であって、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )からなる群から選択される一又は複数の特性を評価することを含み、年齢、ガドリニウム染色病変、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の増加、M S S S 、又はそれらの組み合わせが、患者が該治療に応答することを示す方法。

**【請求項 3 9】**

患者における多発性硬化症の治療方法において、有効量のオクレリズマブを患者に投与して、約 0 . 3 から約 4 . 0 グラムの間の初期のオクレリズマブ暴露と、続く約 0 . 3 から約 4 . 0 グラムの間の第二のオクレリズマブ暴露をもたらすことを含み、第二の暴露が、初期の暴露から約 1 6 から 6 0 週までにはもたらされず、オクレリズマブの各暴露は、オクレリズマブの一又は二の用量として患者にもたらされる方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 4 0】**

最初のオクレリズマブ暴露がオクレリズマブの第一用量及び第二用量を含み、オクレリズマブの第一用量及び第二用量が約 0 . 3 グラムである請求項 3 9 に記載の方法。

**【請求項 4 1】**

第二のオクレリズマブ暴露が単一用量のオクレリズマブを含み、ここで、オクレリズマブの単一用量が 0 . 6 グラムである請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 4 2】**

第二のオクレリズマブ暴露が最初のオクレリズマブ暴露からおよそ 2 4 週後にもたらされる請求項 4 1 に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

第三のオクレリズマブ暴露をもたらすことを更に含む請求項 4 2 に記載の方法。

10

**【請求項 4 4】**

第四のオクレリズマブ暴露をもたらすことを更に含む請求項 4 3 に記載の方法。

**【請求項 4 5】**

第五のオクレリズマブ暴露をもたらすことを更に含む請求項 4 4 に記載の方法。

**【請求項 4 6】**

約 1 回から約 3 回の続くオクレリズマブ暴露をもたらすことを更に含む請求項 4 2 に記載の方法。

**【請求項 4 7】**

( a ) オクレリズマブを収容する容器；及び

20

( b ) 患者における多発性硬化症を治療するための指示書を含むパッケージ挿入物を含む製造品であって、該指示書が、約 0 . 3 から約 0 . 6 グラムの間の初期のオクレリズマブ暴露と、続く約 0 . 3 から約 0 . 6 グラムの間の第二のオクレリズマブ暴露をもたらすのに有効であるオクレリズマブの量が患者に投与されることを示し、第二の暴露が、初期の暴露から約 1 6 から 6 0 週までにはもたらされず、オクレリズマブの各暴露は、オクレリズマブの一又は二の用量として患者にもたらされる製造品。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

( 関連出願とのクロスリファレンス )

30

この出願は、その全体が出典明示によりここに援用される 2 0 0 8 年 9 月 1 6 日出願の合衆国仮出願第 6 1 / 0 9 7 4 6 4 号の優先権を主張する。

**( 発明の分野 )**

本発明は、患者における進行型多発性硬化症 ( M S ) を治療するための方法と、そのような使用の指示書を含む製造品に関する。

**【背景技術】****【0 0 0 2】****多発性硬化症**

多発性硬化症 ( M S ) はヒト中枢神経系 ( C N S ) の炎症性及び脱随性変性疾患である。それは合衆国においておよそ 3 0 0 0 0 0 人の人々が罹患している世界的な疾患である；それは、若年成人の疾患であり、 7 0 % - 8 0 % が 2 0 歳から 4 0 歳の間で発症する ( Anderson 等 Ann Neurology 31(3):333-6 (1992) ; Noonan 等 Neurology 58:136-8 (2002) ) 。 M S は、臨床経過、磁気共鳴画像法 ( M R I ) スキャン評価、及びバイオプシー及びオートプシー材料の病理分析に基づく不均一な疾患である ( Lucchinetti 等 Ann Neurol 4 7:707-17 (2000) ) 。該疾患は、脊髄、脳幹、脳神経、小脳性、大脳性、及び認知症候群を含む欠陥の多数の可能な組み合わせに顕在化する。進行性能力障害は、特に 2 5 年の見方を含めると、 M S の殆どの患者の運命である。 M S 患者の半分は、疾患発症から 1 5 年以内に歩くのに杖を必要とする。 M S は若年及び中年成人に神経性能力障害の主要な原因であり、過去十年まで、有益な治療法は知られていなかった。 M S は、 M R I スキャン、誘発電位、及び脳脊髄液 ( C S F ) 研究からなる幾つかの先進技術を含む高度に構造化さ

40

50

れた診断基準の開発に至る非特異的な臨床所見のために診断が難しい。全ての診断基準は、異なった時点で生じる中枢白質中に病変が散在し、感染、血管障害、又は自己免疫疾患のような他の病因によって説明されない一般原理に依存する (McDonald等 Ann Neurol 50:121-7 (2001))。MSは、4つの疾患パターンを有している：再発寛解型MS (RRMS；発症症例の80% - 85%)、一次性進行型MS (PPMS；発症の10% - 15%)、進行性再発型MS (PRMS；発症の5%)；及び二次性進行型MSSPMS (Kremenchutzky等 Brain 122 (Pt 10):1941-50 (1999)；Confavreux等 N Engl J Med 343(20):1430-8 (2000))。RRMSの患者の推定50%が10年でSPMSを発症し、RRMS患者の90%までが最終的にSPMSを発症する (Weinshenker等 Brain 112(Pt 1):13-46 (1989))。

10

## 【0003】

現在、4つのクラスの6種の薬剤がRRMSの治療に対して合衆国で承認されているが、PPMSに対してはどの薬剤も承認されていない。RRMS治療は次のものを含む：インターフェロンクラス、IFN- $\beta$ -1a (REBIF (登録商標) 及びAVONEX (登録商標)) 及びIFN- $\beta$ -1b (BETASERON (登録商標))；酢酸グラチラマー (COPAXONE (登録商標))，ポリペプチド；ナタリズマブ (TYSAURI (登録商標))；及びミトキサントロン (NOVANTERONE (登録商標))，細胞傷害剤。コルチコステロイド、メトレキセート、シクロホスファミド、アザチオプリン、及び静脈内 (IV) 免疫グロブリンを含む他の薬剤は様々な成功度でもって使用されている。現在承認されている治療法の恩恵は、二つのメタアナリシスによって示唆されているように、RRMSにおける再発割合及び能力障害の防止に対しては比較的中程度 (~30%) である (Filippini等 Lancet 361:545-52 (2003))。

20

## 【0004】

他の臨床実験は、腫瘍壊死因子阻害剤及び改変されたペプチドリガンドを含むMSにおける他の免疫調節剤を評価しており、それらはMSを改善するというよりも増悪させた (Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Neurology 53:457-65 (1999)；Bielekova等 Nat Med 2000; 6:1167-75 (2000)，正誤表がNat Med 6:1412 (2000)にある)。

30

## 【0005】

MS病態生理学の支配的な見解は、炎症がCD4 $^+$ Th1 T細胞によって主として媒介されるということであった。IFN- $\beta$  及び酢酸グラチラマーのようなこの理論に基づく治療的アプローチ法は、増悪の発生又は能力障害の蓄積を減少させるが、十分には防止しない。

## 【0006】

ヒトMSにおける体液性成分の存在は、MSの診断基準におけるCSFオリゴクローナルバンドの包含とクモ膜下腔内IgG合成の増加によって証拠付けられるように、数十年の間暗黙的に認められてきた (Siden A. J Neurol 221:39-51(1979)；McDonald等 Ann Neurol 50:121-7 (2001)；Andersson等 Eur J Neurol 9:243-51 (2002)；O'Connor, P. Neurology 59:S1-33 (2002))。オリゴクローナルバンドの存在、遊離軽鎖の増加、及びクモ膜下腔内IgM合成の増加はMS疾患の活性と関連し、より重篤な結果の前兆となりうる (Rudick等 Mult Scler 1:150-5 (1995)；Zeman等 Acta Cytol 45:51-9 (2001)；Izquierdo等 Acta Neurol Scand 105:158-63 (2002)；Wolinsky J. J Neurol Sci 206:145-52 (2003)；Villar等 Ann Neurol 53:222-6 (2003))。

40

## 【0007】

抗ミエリン抗体 (ミエリン塩基性タンパク質 (MBP) 及びミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (MOG)) が、MSの進行及び再発型の患者の血清中で検出されている (Reindl等 Brain 122:2047-56 (1999)；Egg等 Mult Scler 7(5):285-9 (2001))。抗ミエリン抗体はまたMS患者のCSFで検出されている (Reindl等 Brain 122:2047-56 (1999)；Egg等 Mult Scler 7(5):285-9 (2001)；Andersson等 Eur J Neurol 9:243-51 (2002))。抗ガングリオシド抗体又は抗ニューロフィラメント抗体のような異なるタイプの

50

抗体がM S の患者で観察されている (Mata等 Mult Scler 5:379-88 (1999) ; Sadatipour 等 Ann Neurol 44:980-3 (1998) )。ある報告では、血清抗M O G 及び抗M B P 抗体の存在は、臨床的に探し出された脱随事象から明確なR R M Sまでの進行の強い前兆であったことが示されている (Berger等 N Engl J Med 349:139-45 (2003))。増悪を経験するための調整されたハザード比は、双方の抗体に対して血清陽性であった患者では76.5であり、抗M O G に対してのみ血清陽性であった患者では31.6であった。

## 【0008】

国際的な病理コンソーシアムでは、ミエリンに結合した抗体がM S 患者の大半で存在していることが見出されており、形質細胞及びB 細胞がまたM S 病変に見出され、M S における体液の役割に対する更なる証拠を提供している (Prineas及びWright, Lab Invest 38:409-21 (1978) ; Esiri M. Neuropathol Appl Neurobiol 6:9-21 (1980) ; Genain等 Nat Med 5:170-5 (1999) ; Lucchinetti等 Ann Neurol 47:707-17 (2000) ; Wingerchuk等 Lab Invest 81:263-81 (2001))。B 細胞はM S の患者のC S F において検出することができ、比較的高い割合のB 細胞の存在はより重篤な能力障害の進行の前兆でありうる (Cepok等 Brain 124(Pt 11):2169-76 (2001))。

10

## 【0009】

R R M S 又は眼球クローヌス・ミオクローヌス症候群の患者では、リツキシマブが全ての患者で末梢B 細胞を枯渇させ、ある患者においてC S F のB 細胞の数を減少させたことが報告されている (Pranzatelli等 Neurology 60(Suppl) P05.128:A395 (2003) ; Cross等 "Preliminary Results from a Phase II Trial of Rituximab in MS" (abstract) Eighth Annual Meeting of the Americas Committees for Research and Treatment in Multiple Sclerosis ACTRIMS 20-1 (October, 2003) ; Cross等 J. Neuroimmunol. 180:63-70 (2006))。またCree等 "Tolerability and Effects of Rituximab "Anti-CD20 Antibody" in Neuromyelitis Optica and Rapidly Worsening Multiple Sclerosis" Meeting of the Am. Acad. Neurol. (April, 2004) ; Cree等 Neurology 64:1270-2 (2005) を参照のこと。

20

## 【0010】

## C D 2 0 抗体及びそれを用いた治療

リンパ球は、造血過程の間に骨髄において生産される多くのタイプの白血球のうちの1つである。リンパ球の2つの主な集団がある：B リンパ球(B 細胞)とT リンパ球(T 細胞)である。ここで特に対象とするリンパ球はB 細胞である。

30

## 【0011】

B 細胞は骨髄内で成熟して、その細胞表面上に抗原結合抗体を発現する骨髄を残す。天然のB 細胞がその膜結合性抗体が特異的である抗原と初めて遭遇すると、細胞は速やかに分裂し、その子孫はメモリーB 細胞と「プラズマ細胞(形質細胞)」と呼ばれるエフェクター細胞に分化する。メモリーB 細胞は長い寿命を持ち、元々の親細胞と同じ特異性を有する膜結合性抗体を発現し続ける。プラズマ細胞は、膜結合性抗体を產生しないが代わりに、分泌されうる形態で抗体を產生する。分泌された抗体は、体液性免疫の主要なエフェクター分子である。

40

## 【0012】

C D 2 0 抗原(ヒトB リンパ球制限分化抗原、B p 3 5 とも呼ばれる)はプレB 及び成熟B リンパ球上に位置するおよそ35 k D の分子量の疎水性膜貫通型タンパク質である (Valentine等, J. Biol. Chem. 264(19):11282-11287 (1989) ; 及びEinfeld等, EMBO J. 7(3):711-717(1988))。該抗原はまたB 細胞非ホジキンリンパ腫(N H L)の90%以上に発現されるが (Anderson等, Blood 63(6):1424-1433 (1984))、造血幹細胞、プロB 細胞、正常プラズマ細胞又は他の正常組織上には見出されない (Tedder等, J. Immunol. 135(2):973-979 (1985))。C D 2 0 は分化及び細胞周期の開始の活性化過程における初期段階を調節し(上掲のTedder等)、おそらくはカルシウムイオンチャネルとして機能する (Tedder等, J. Cell. Biochem. 14D:195 (1990))。

## 【0013】

50

B細胞リンパ腫ではCD20が発現されるため、この抗原はこのようなリンパ腫の「標的とする(ターゲティング)」ための候補となりうる。基本的に標的とするとは以下のことを言う：B細胞のCD20表面抗原に特異的な抗体を患者に投与する。これらの抗CD20抗体は、正常及び悪性の何れのB細胞(表面上)のCD20抗原にも特異的に結合する；CD20表面抗原に結合する抗体は、腫瘍性B細胞の破壊及び枯渇を生じせしめうる。また、腫瘍を破壊する可能性を有する化学薬剤又は放射性標識を抗CD20抗体にコンジュゲートさせて、作用剤が腫瘍性B細胞まで特異的に「運ばれる」ようにすることができる。アプローチ法にかかわりなく、主たる目的は、腫瘍を破壊することにある；特定のアプローチ法は、使用される特定の抗CD20抗体により決定することができ、よって、CD20抗原を標的とする利用可能なアプローチ法はかなり変わりうる。

10

## 【0014】

リツキシマブ(リツキサン(RITUXAN)(登録商標))抗体は、CD20抗原に対する遺伝子的操作が施されたキメラマウス／ヒトモノクローナル抗体である。リツキシマブは1998年4月7日に発行された米国特許第5736137号(Anderson等)において「C2B8」と呼ばれている抗体である。リツキサン(登録商標)は、再発性又は難治性低悪性度又は濾胞性(follicular)の、CD20陽性、B細胞非ホジキンリンパ腫の患者の治療のためのものである。インビトロ作用機序の研究では、リツキサン(登録商標)は、ヒト補体に結合し、補体依存性細胞傷害性(CDC)を介してリンパ系B細胞系統を溶解することが実証されている(Reff等, Blood 83(2):435-445 (1994))。また、それは抗体依存性細胞性細胞傷害性(ADC)に対するアッセイで有意な活性を有している。より最近では、リツキサン(登録商標)はトリチウム標識チミジン取り込みアッセイにおいて抗増殖効果を有しており、アポトーシスを直接誘導することが示されたが、他の抗CD19及びCD20抗体は誘導しない(Malone等, Blood 88:637a (1996))。リツキサン(登録商標)及び化学療法剤及び毒素間の相乗効果もまた実験的に観察されている。特に、リツキサン(登録商標)は、ドキソルビシン、CDDP、VP-16、ジフテリア毒素及びリシンの細胞傷害性効果に対する薬物耐性ヒトB細胞リンパ腫細胞系の感受性を高める(Demidem等 Cancer Chemotherapy & Radiopharmaceuticals 12(3):177-186 (1997))。インビボ前臨床研究では、リツキサン(登録商標)が、おそらくは補体及び細胞媒介プロセスを介してカニクイザルの末梢血、リンパ節及び骨髄のB細胞を減少させることができ(Reff等 Blood 83(2):435-445 (1994))。

20

## 【0015】

リツキシマブは、4回の投薬の間、毎週375mg/m<sup>2</sup>の用量で再発性又は難治性低悪性度又は濾胞性のCD20<sup>+</sup>B細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)の患者の治療に対して1977年11月に合衆国で承認された。2001年4月に、食品医薬品局(FDA)は、低悪性度NHLの治療に対して追加的申請を承認した：再治療(4回の投薬について毎週)及び追加的投薬レジメン(8回の投薬について毎週)。単剤療法として又は免疫抑制剤もしくは化学療法薬との併用の何れかとして30000名を越える患者がリツキシマブ暴露を受けている。患者はまた2年まで維持療法としてリツキシマブで治療されている(Hainsworth等 J Clin Oncol 21:1746-51 (2003); Hainsworth等 J Clin Oncol 20:4261-7 (2002))。

30

## 【0016】

リツキシマブは様々な非悪性腫瘍性自己免疫疾患においてもまた研究されており、そこでは、B細胞と自己抗体が疾患病理学上の役割を担っているようである(Edwards等, Biochem Soc. Trans. 30:824-828 (2002))。リツキシマブは、関節リウマチ(RA)(Leandro等, Ann. Rheum. Dis. 61:883-888 (2002); Emery等, Arthritis Rheum. 48(9): S439 (2003))、ループス(Eisenberg R. Arthritis Res Ther 5:157-159 (2003); Leandro等 Arthritis Rheum. 46: 2673-2677 (2002))；免疫性血小板減少性紫斑病(D' Arena等, Leuk. Lymphoma 44:561-562 (2003))；自己免疫性貧血(Zaja等, Haematologica 87:189-195 (2002)(Haematologica 87:336 (2002)に誤植あり)、自己免疫性ニューロパチー(Pestronk等, J. Neurol Neurosurg Psychiatry 74:485-489 (2003))、腫瘍隨伴性眼球クロ

40

50

ーヌス-筋クローヌス症候群(Pranzatelli等 Neurology 60(Suppl. 1) P05.128:A395 (2003))、及び再発寛解型多発性硬化症(RRMS)(Cross等 (abstract) Eighth Annual Meeting of the Americas Committees for Research and Treatment in Multiple Sclerosis 20-1 (2003))の徴候及び症状を潜在的に軽減することが報告されている。

#### 【0017】

第I相研究(WA16291)が関節リウマチ(RA)患者で行われ、リツキシマブの安全性及び有効性に関する48週のフォローアップデータが得られている(Emery等 Arthritis Rheum 48(9): S439 (2003); Szczepanski等 Arthritis Rheum 48(9): S121 (2003))。合計161人の患者が、4つの治療アームに均等に無作為化された：メトトレキセート、リツキシマブ単独、リツキシマブとメトトレキセート、及びリツキシマブとシクロホスファミド(CTX)。リツキシマブの治療投薬計画は、第1日目と第15日に1gが静脈内投与された。殆どのRA患者はリツキシマブを注入すると、十分な耐性となり、36%の患者がその最初の注入の間に少なくとも一回の有害事象を経験し(これに対してプラセボ投与患者は30%)。総括すると、大多数の有害事象は、重症度が軽度から中程度のものであると考えられ、全ての治療群にわたってよくバランスしていた。48週間の4アームにわたる合計19の重篤な有害事象があり、これはリツキシマブ/CTX群において僅かに頻度が多かった。感染の発病は、全ての群にわたってバランスしていた。このRA患者集団のける重篤な感染の平均割合は年間100名の患者につき4.66であり、これは地域に密着した疫学研究で報告されているRA患者の入院を必要とする感染割合(年間100患者につき9.57)よりも低い(Doran等, Arthritis Rheum. 46:2287-2293 (2002))。

#### 【0018】

少数の自己免疫神経障害(Pestronk等, J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:485-9 (2003))、眼球クローヌス/筋クローヌス症候群(Pranzatelli等, Neurology 60(Suppl1) P05.128:A395 (2003))及びRRMS(Cross等, Preliminary results from a phase II trial of Rituximab in MS (abstract) Eighth Annual Meeting of the Americas Committees for Research and Treatment in Multiple Sclerosis 20-1 (2003))を含む神経病患者におけるリツキシマブの報告された安全特性が報告されている。RRMS患者においてインターフェロン(IFN-)又は酢酸グラチラマーと併用したリツキシマブの進行中の研究者主導試験(investigator-sponsored trial, IST)(Cross等, 上掲)では、10名の治療患者のうちの1名がリツキシマブの最初の注入後に中程度の熱と悪寒を経験し、一晩観察のために病院に入院させられたが、他の9名の患者は何ら報告された有害事象はなく4回の注入投薬計画を終えた。

#### 【0019】

CD20抗体、CD20結合分子、及び自己抗原ワクチンに関する特許及び特許文献には、米国特許第5776456号、同第5736137号、同第5843439号、同第6399061号及び同第6682734号、並びに米国特許出願公開第2002/0197255号、米国特許出願公開第2003/0021781号、米国特許出願公開第2003/0082172号、米国特許出願公開第2003/0095963号、米国特許出願公開第2003/0147885号、米国特許出願公開第2005/0186205号、及び国際公開第1994/11026(Anderson等)；米国特許第6455043号、米国特許出願公開第2003/0026804号、米国特許出願公開第2003/0206903号、及び国際公開第2000/09160号(Grillo-Lopez, A.)；国際公開第2000/27428号(Grillo-Lopez及びWhite)；米国特許出願公開第2004/0213784号及び国際公開第2000/27433号(Grillo-Lopez及びLeonard)；国際公開第2000/44788号(Braslawsky等)；国際公開第2001/10462号(Rastetter, W.)；国際公開第2001/10461号(Rastetter及びWhite)；国際公開第2001/10460号(White及びGrillo-Lopez)；米国特許出願公開第2001/0018041号、米国特許出願公開第2003/0180292号、米国特許出願公開第2002/0028178号、国際公開第2001/34194号、及び国際公開第2002/50

2 2 2 1 2 号(Hanna及びHariharan)；米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 0 6 4 0 4 号及び国際公開第 2 0 0 2 / 0 4 0 2 1 号(Hanna及びHariharan)；米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 1 2 6 6 5 号、米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 8 0 9 7 5 号、国際公開第 2 0 0 1 / 7 4 3 8 8 号、及び米国特許第 6 8 9 6 8 8 5 号(Hanna, N.)；米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 5 8 0 2 9 号(Hanna, N.)；米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 0 3 9 7 1 号(Hariharan及びHanna)；米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 2 3 5 4 0 号(Hanna等)；米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 0 9 4 4 4 号及び国際公開第 2 0 0 1 / 8 0 8 8 4 号(Grillo-Lopez, A.)；国際公開第 2 0 0 1 / 9 7 8 5 8 号；米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 1 2 0 6 0 号、米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 3 9 5 5 7 号、及び米国特許第 6 8 4 6 4 7 6 号(White, C.)；米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 1 2 8 4 8 8 号及び国際公開第 2 0 0 2 / 3 4 7 9 0 号(Reff, M.)；国際公開第 2 0 0 2 / 0 6 0 9 5 5 号(Braslavsky等)；国際公開第 2 0 0 2 / 0 9 6 9 4 8 号(Braslavsky等)；国際公開第 2 0 0 2 / 0 7 9 2 5 5 号(Reff及びDavies)；米国特許第 6 1 7 1 5 8 6 号及び同第 6 9 9 1 7 9 0 号、及び国際公開第 1 9 9 8 / 5 6 4 1 8 (Lam等)；米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 9 1 2 5 6 号及び国際公開第 1 9 9 8 / 5 8 9 6 4 (Raju, S.)；国際公開第 1 9 9 9 / 2 2 7 6 4 号(Raju, S.)；国際公開第 1 9 9 9 / 5 1 6 4 2 号、米国特許第 6 1 9 4 5 5 1 号、米国特許第 6 2 4 2 1 9 5 号、米国特許第 6 5 2 8 6 2 4 号及び米国特許第 6 5 3 8 1 2 4 号(Idusogie等)；米国特許第 7 1 2 2 6 3 7 号、米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 1 8 1 7 4 号、米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 3 3 3 8 2 号、米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 9 4 2 9 1 号、米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 9 4 2 9 0 号、米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 9 4 9 5 7 号、及び国際公開第 2 0 0 0 / 4 2 0 7 2 号(Presta, L.)；国際公開第 2 0 0 0 / 6 7 7 9 6 号(Curd等)；国際公開第 2 0 0 1 / 0 3 7 3 4 号(Grillo-Lopez等)；米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 0 4 5 8 7 号、米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 2 5 5 7 6 号、及び国際公開第 2 0 0 1 / 7 7 3 4 2 号(Miller及びPresta)；米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 1 9 7 2 5 6 号及び国際公開第 2 0 0 2 / 0 7 8 7 6 6 号(Grewal, I.)；米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 5 7 1 0 8 号及び国際公開第 2 0 0 3 / 0 3 5 8 3 5 号(Presta, L.)；米国特許第 5 6 4 8 2 6 7 号、同第 5 7 3 3 7 7 9 号、同第 6 0 1 7 7 3 3 号、及び同第 6 1 5 9 7 3 0 号、及び国際公開第 1 9 9 4 / 1 1 5 2 3 号(Reff等、発現技術について)；米国特許第 6 5 6 5 8 2 7 号、同第 6 0 9 0 3 6 5 号、同第 6 2 8 7 5 3 7 号、同第 6 0 1 5 5 4 2 号、同第 5 8 4 3 3 9 8 号、及び同第 5 5 9 5 7 2 1 号(Kaminski等)；米国特許第 5 5 0 0 3 6 2 号、同第 5 6 7 7 1 8 0 号、同第 5 7 2 1 1 0 8 号、同第 6 1 2 0 7 6 7 号、同第 6 6 5 2 8 5 2 号、及び同第 6 8 9 3 6 2 5 号並びに国際公開第 1 9 8 8 / 0 4 9 3 6 号(Robinson等)；米国特許第 6 4 1 0 3 9 1 号(Zelsacher)；米国特許第 6 2 2 4 8 6 6 号及び国際公開第 0 0 / 2 0 8 6 4 号(Barbera-Guillem, E.)；国際公開第 2 0 0 1 / 1 3 9 4 5 号(Barbera-Guillem, E.)；国際公開第 2 0 0 0 / 6 7 7 9 5 号(Goldenbergs)；米国特許第 7 0 7 4 4 0 3 号(Goldenbergs及びHansen)；米国特許第 7 1 5 1 1 6 4 号(Hansen等)；米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 3 3 9 3 0 号；国際公開第 2 0 0 0 / 7 4 7 1 8 号及び米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 9 1 3 0 0 A 1 号(Goldenbergs及びHansen)；米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 1 9 4 3 3 号及び国際公開第 2 0 0 3 / 6 8 8 2 1 号(Hansen等)；国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 8 2 9 8 号(Goldenbergs及びHansen)；国際公開第 2 0 0 0 / 7 6 5 4 2 号(Golay等)；国際公開第 2 0 0 1 / 7 2 3 3 3 号(Wolin及びRosenblatt)；米国特許第 6 3 6 8 5 9 6 号(Ghetie等)；米国特許第 6 3 0 6 3 9 3 号及び米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 4 1 8 4 7 号(Goldenbergs, D.)；米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 0 2 6 8 0 1 号(Weiner及びHartmann)；国際公開第 2 0 0 2 / 1 0 2 3 1 2 号(Engleman, E.)；米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 0 6 8 6 6 4 号(Albitar等)；国際公開第 2 0 0 3 / 0 0 2 6 0 7 号(Leung, S.)；国際公開第 2 0 0 3 / 0 4 9 6 9 4 号、米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 0 9 4 2 7 号、及び同第 2 0 0 3 / 0 1 8 5 7 9 6 号(Wolin等)；国際公開第 2 0 0 3 / 0 6 1 6 9 4 号(Sing及びSiegall)；米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 1 9 8 1 8 号(Bohen等)；米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 1 9 4 3 3 号及び国際公開第 2 10

003 / 068821号(Hansen等)；米国特許出願公開第2003 / 0219818号(Bohen等)；米国特許出願公開第2002 / 0136719号(Shenoy等)；国際公開第2004 / 032828号及び米国特許出願公開第2005 / 0180972号(Wahl等)；及び国際公開第2002 / 56910号(Hayden-Ledbetter)を含む。また米国特許第5849898号及び欧州特許出願公開第330191号(Seed等)；欧州特許出願公開第332865A2号(Meyer及びWeiss)；米国特許第4861579号(Meyer等)；米国特許出願公開第2001 / 0056066号(Bugelski等)；国際公開第1995 / 03770号(Bhat等)；米国特許出願公開第2003 / 0219433A1号(Hansen等)；国際公開第2004 / 035607号及び米国特許出願公開第2004 / 167319号(Teeling等)；国際公開第2005 / 103081号(Teeling等)；米国特許出願公開第2006 / 0034835号、米国特許出願公開第2006 / 0024300号、及び国際公開第2004 / 056312号(Lowman等)；米国特許出願公開第2004 / 0093621号(Shitara等)；国際公開第2004 / 103404号(Watkins等)；国際公開第2005 / 000901号(Tedder等)；米国特許出願公開第2005 / 0025764号(Watkins等)；米国特許出願公開第2006 / 0251652号(Watkins等)；国際公開第2005 / 016969号(Carr等)；米国特許出願公開第2005 / 0069545号(Carr等)；国際公開第2005 / 014618号(Chang等)；米国特許出願公開第2005 / 0079174号(Barbera-Guillem及びNelson)；米国特許出願公開第2005 / 0106108号(Leung及びHansen)；米国特許出願公開第2005 / 0123546号(Umana等)；米国特許出願公開第2004 / 0072290号(Umana等)；米国特許出願公開第2003 / 0175884号(Umana等)；及び国際公開第2005 / 044859号(Umana等)；国際公開第2005 / 070963号(Allan等)；米国特許出願公開第2005 / 0186216号(Ledbetter及びHayden-Ledbetter)；米国特許出願公開第2005 / 0202534号(Hayden-Ledbetter及びLedbetter)；米国特許出願公開第2005 / 136049号(Ledbetter等)；米国特許出願公開第2003 / 118592号(Ledbetter等)；米国特許出願公開第2003 / 133939号(Ledbetter及びHayden-Ledbetter)；米国特許出願公開第2005 / 0202012号(Ledbetter及びHayden-Ledbetter)；米国特許出願公開第2005 / 0175614号(Ledbetter及びHayden-Ledbetter)；米国特許出願公開第2005 / 0180970号(Ledbetter及びHayden-Ledbetter)；米国特許出願公開第2005 / 0202028号(Hayden-Ledbetter及びLedbetter)；米国特許出願公開第2005 / 0202023号(Hayden-Ledbetter及びLedbetter)；国際公開第2005 / 017148号(Ledbetter等)；国際公開第2005 / 037989号(Ledbetter等)；米国特許第6183744号(Goldenberg)；米国特許第6897044号(Braslawski等)；国際公開第2006 / 005477号(Krause等)；米国特許出願公開第2006 / 0029543号(Krause等)；米国特許出願公開第2006 / 0018900号(McCormick等)；米国特許出願公開第2006 / 0051349号(Goldenberg及びHansen)；国際公開第2006 / 042240号(Iyer及びDunussi-Joannopoulos)；米国特許出願公開第2006 / 0121032号(Dahiyat等)；国際公開第2006 / 064121号(Teillaud等)；米国特許出願公開第2006 / 0153838号(Watkins)、中国特許出願公開第1718587号(Chen等)；国際公開第2006 / 084264号(Adams等)；米国特許出願公開第2006 / 0188495号(Barron等)；米国特許出願公開第2004 / 0202658号及び国際公開第2004 / 091657号(Benynes, K.)；米国特許出願公開第2005 / 0095243号、米国特許出願公開第2005 / 0163775号、国際公開第2005 / 00351号、及び国際公開第2006 / 068867号(Chan, A.)；米国特許出願公開第2006 / 0135430号及び国際公開第2005 / 005462号(Chan等)；米国特許出願公開第2005 / 0032130号及び国際公開第2005 / 017529号(Beresini等)；米国特許出願公開第2005 / 0053602号及び国際公開第2005 / 023302号(Brunetta, P.)；米国特許出願公開第2006 / 0179501号及び国際公開第2004 / 060052号(Chan等)；国際公開第2004 / 060053号(Chan等)；米国特許出願公開第2005 / 0186206号及び国際公開第

10

20

30

40

50

2005 / 060999号(Brunetta, P.)；米国特許出願公開第2005 / 019129  
7号及び国際公開第2005 / 061542号(Brunetta, P.)；米国特許出願公開第20  
06 / 0002930号及び国際公開第2005 / 115453号(Brunetta等)；米国特  
許出願公開第2006 / 0099662号及び国際公開第2005 / 108989号(Chu  
ntharapai等)；中国特許出願公開第1420129A号(Zhongxin Guojian Pharmaceutic  
al)；米国特許出願公開第2005 / 0276803号及び国際公開第2005 / 113  
003号(Chan等)；米国特許出願公開第2005 / 0271658号及び国際公開第20  
05 / 117972号(Brunetta等)；米国特許出願公開第2005 / 0255527号及  
び国際公開第2005 / 11428号(Yang, J.)；米国特許出願公開第2006 / 002  
4295号及び国際公開第2005 / 120437号(Brunetta, P.)；米国特許出願公開  
第2006 / 0051345号及び国際公開第2005 / 117978号(Frohna, P.)；  
米国特許出願公開第2006 / 0062787号及び国際公開第2006 / 012508  
号(Hitraya, E.)；米国特許出願公開第200  
6 / 0067930号及び国際公開第2006 / 31370号(Lowman等)；国際公開第  
2006 / 29224号(Ashkenazi, A.)；米国特許出願公開第2006 / 011038  
7号及び国際公開第2006 / 41680号(Brunetta, P.)；米国特許出願公開第200  
6 / 0134111号及び国際公開第2006 / 066086号(Agarwal, S.)；国際公  
開第2006 / 069403号(Ernst及びYansura)；米国特許出願公開第2006 / 01  
88495号及び国際公開第2006 / 076651号(Dummer, W.)；国際公開第200  
6 / 084264号(Lowman, H.)；国際公開第2006 / 093923号(Quan及びSewel  
l)；国際公開第2006 / 106959号(Numazaki等)；国際公開第2006 / 126  
069号(Morawala)；国際公開第2006 / 130458号(Gazit-Bornstein等)；米  
国特許出願公開第2006 / 0275284号(Hanna, G.)；米国特許出願公開第200  
7 / 0014785号(Golay等)；米国特許出願公開第2007 / 0014720号(Ga  
zit-Bornstein等)；及び米国特許出願公開第2007 / 0020259号(Hansen等)；  
米国特許出願公開第2007 / 0020265号(Goldenberg及びHansen)；米国特許出  
願公開第2007 / 0014797号(Hitraya)；米国特許出願公開第2007 / 022  
4189号(Lazar等)；国際公開第2007 / 014238号(Bruge及びBruger)；及び国  
際公開第2008 / 003319号(Parren及びBaadsgaard)を参照のこと。これらのある  
ものは、とりわけ、多発性硬化症の治療を含んでいる。  
10  
20  
30  
30

## 【0020】

リツキシマブを用いた治療法に関する文献には、Perotta及びAbuel “Response of ch  
ronic relapsing ITP of 10 years duration to Rituximab” Abstract # 3360 Blood 10(1)  
(part 1-2): p. 88B (1998) ; Stashi等 “Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal  
antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura”  
Blood 98(4):952-957 (2001) ; Matthews, R. “Medical Heretics” New Scientist (7 A  
pril, 2001) ; Leandro等 “Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthrit  
is treated with B lymphocyte depletion” Ann Rheum Dis 61:833-888 (2002) ; Leandr  
o等 “Lymphocyte depletion in rheumatoid arthritis: early evidence for safety, e  
fficacy and dose response. Arthritis and Rheumatism 44(9): S370 (2001) ; Leandro  
等 “An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus”,  
Arthritis & Rheumatism 46(1):2673-2677 (2002) ; Edwards及びCambridge “Sustained  
improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B l  
ymphocytes” Rheumatology 40:205-211 (2001) ; Edwards等 “B-lymphocyte depletion t  
herapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune disorders” Biochem. Soc. Tr  
ans. 30(4):824-828 (2002) ; Edwards等 “Efficacy and safety of Rituximab, a B-cel  
l targeted chimeric monoclonal antibody: A randomized, placebo controlled trial  
in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 46(9): S197 (200  
2) ; Levine及びPestronk “IgM antibody-related polyneuropathies: B-cell depletion  
chemotherapy using Rituximab” Neurology 52: 1701-1704 (1999) ; DeVita等 “Effic  
40  
50

acy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis" Arthritis & Rheum 46:2029-2033 (2002) ; Hidashida等 "Treatment of DMARD-Refractory rheumatoid arthritis with Rituximab." Presented at the Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology; Oct 24-29; New Orleans, LA 2002 ; Tuscano, J. "Successful treatment of Infliximab-refractory rheumatoid arthritis with Rituximab" Presented at the Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology; Oct 24-29; New Orleans, LA 2002 ; Specks等 "Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy" Arthritis & Rheumatism 44(12):2836-2840 (2001) ; Anolik等, "B lymphocyte Depletion in the Treatment of Systemic Lupus (SLE): Phase I/II Trial of Rituximab (RITUXANA) in SLE" Arthritis And Rheumatism, 46(9), S289-S289 Abstract 717 (October, 2002)、及びAlbert等, "A Phase I Trial of Rituximab (Anti-CD20) for Treatment of Systemic Lupus Erythematosus" Arthritis And Rheumatism, 48(12): 3659-3659, Abstract LB9 (December, 2003) ; Martin及びChan "Pathogenic Roles of B cells in Human Autoimmunity: Insights from the Clinic" Immunity 20:517-527 (2004) ; Cree等 "An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica." Neurology 64(7):1270-2 (2005) ; Cross等 "Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients." J Neuroimmunol, 180(1-2):63-70 (2006) ; Bar-Or A.等, "Safety, pharmacodynamics, and activity of Rituximab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I, multicentre, open-label clinical trial." Ann Neurol 63(3):395-400 (2008) ; Hauser S.等, "B-cell depletion with Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis." NEJM, 358(7):676-88, (2008) ; Hawker K等, "Efficacy and Safety of rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial." Multiple Sclerosis 14(1):S299 (2008), Abstract ; Hawker K等, "Efficacy and Safety of rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial." Neurology 72(S3):A254 (2009), Abstract が含まれる。

10

20

30

40

50

#### 【発明の概要】

#### 【0021】

本発明は、有効量の抗CD20抗体を患者に投与することを含む患者における進行型多発性硬化症を治療する方法であって、治療が、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MSSS)からなる群から選択される一又は複数の特性を有する患者に基づく方法を提供する。

#### 【0022】

幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は進行性再発性多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、患者は、治療開始の際には再発寛解型多発性硬化症とは診断されていない。

#### 【0023】

幾つかの実施態様では、患者は試料中に炎症のエビデンスを更に有している。幾つかの実施態様では、試料は脳脊髄液試料である。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスがIgGインデックスの上昇によって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスが、等電点電気泳動により検出されるIgGオリゴクローナルバンドによって示される。

#### 【0024】

幾つかの実施態様では、患者は、約15年末満の間、約5.0より大きいEDSSを有していた。幾つかの実施態様では、患者は、約10年末満の間、約5.0以下のEDSSを有していた。幾つかの実施態様では、治療開始前の2年にわたるEDSSの増加が再発

に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、EDSSの増加が、治療開始前の2年にわたるEDSSの約1.5ポイントの増加である。幾つかの実施態様では、治療開始前の2年にわたるEDSSの約1.5ポイントの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は治療開始前の2年以内に二回以上の再発を更に有していた。幾つかの実施態様では、治療開始の際のEDSSは約3.0から約6.5の間である。

#### 【0025】

幾つかの実施態様では、患者の年齢は約51未満である。

#### 【0026】

幾つかの実施態様では、治療は確認された無増悪期間を低減する。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、12週間保持されるEDSSの増加である。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、24週間保持されるEDSSの増加である。

10

#### 【0027】

幾つかの実施態様では、有効量の抗CD20抗体が患者に投与されて、約0.3から約4.0グラムの間の初期の抗CD20抗体暴露と、続く約0.3から約4.0グラムの間の第二の抗CD20抗体暴露がもたらされる。幾つかの実施態様では、初期の抗CD20抗体暴露及び/又は第二の抗CD20抗体暴露は約0.3から約1.5グラムの間である。幾つかの実施態様では、第二の暴露は、初期の暴露から約16から60週までにはもたらされない。幾つかの実施態様では、抗CD20抗体の各暴露は、抗CD20抗体の一又は二の用量として患者にもたらされる。

20

#### 【0028】

幾つかの実施態様では、抗CD20抗体は、a)配列番号：10、配列番号：11、及び配列番号：12を含む重鎖可変領域と、b)配列番号：4、配列番号：5、及び配列番号：6を含む軽鎖可変領域とを含む。幾つかの実施態様では、抗CD20抗体はオクレリズマブである。幾つかの実施態様では、抗CD20抗体はリツキシマブである。幾つかの実施態様では、抗CD20抗体はオファツムマブである。幾つかの実施態様では、抗CD20抗体はTRU-015又はSBI-087である。幾つかの実施態様では、抗CD20抗体はGA101である。幾つかの実施態様では、抗CD20抗体はhA20である。

#### 【0029】

本発明は、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MSSS)からなる群から選択される一又は複数の特性を有することが患者に見いだされた場合の患者における進行型多発性硬化症を治療する方法であって、治療が有効量の抗CD20抗体を患者に投与することを含む方法を提供する。

30

#### 【0030】

幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は進行性再発性多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、患者は、治療開始の際には再発寛解型多発性硬化症とは診断されていない。

40

#### 【0031】

幾つかの実施態様では、患者は試料中に炎症のエビデンスを更に有している。幾つかの実施態様では、試料は脳脊髄液試料である。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスがIgGインデックスの上昇によって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスが、等電点電気泳動により検出されるIgGオリゴクローナルバンドによって示される。

#### 【0032】

幾つかの実施態様では、患者は、約15年末満の間、約5.0より大きいEDSSを有していた。幾つかの実施態様では、患者は、約10年末満の間、約5.0以下のEDSSを有していた。幾つかの実施態様では、治療開始前の2年にわたるEDSSの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、EDSSの増加が、治療開始前の2年にわたるEDSSの約1.5ポイントの増加である。幾つかの実施態様では、治療開始

50

前の2年にわたるE D S S の約1.5ポイントの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は治療開始前の2年以内に二回以上の再発を更に有していた。幾つかの実施態様では、治療開始の際のE D S S は約3.0から約6.5の間である。

#### 【0033】

幾つかの実施態様では、患者の年齢は約51未満である。

#### 【0034】

幾つかの実施態様では、治療は確認された無増悪期間を低減する。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、12週間保持されるE D S S の増加である。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、24週間保持されるE D S S の増加である。

#### 【0035】

幾つかの実施態様では、有効量の抗C D 2 0 抗体が患者に投与されて、約0.3から約4.0グラムの間の初期の抗C D 2 0 抗体暴露と、続く約0.3から約4.0グラムの間の第二の抗C D 2 0 抗体暴露がもたらされる。幾つかの実施態様では、初期の抗C D 2 0 抗体暴露及び／又は第二の抗C D 2 0 抗体暴露は約0.3から約1.5グラムの間である。幾つかの実施態様では、第二の暴露は、初期の暴露から約16から60週までにはもたらされない。幾つかの実施態様では、抗C D 2 0 抗体の各暴露は、抗C D 2 0 抗体の一又は二の用量として患者にもたらされる。

#### 【0036】

幾つかの実施態様では、抗C D 2 0 抗体は、a)配列番号：10、配列番号：11、及び配列番号：12を含む重鎖可変領域と、b)配列番号：4、配列番号：5、及び配列番号：6を含む軽鎖可変領域とを含む。幾つかの実施態様では、抗C D 2 0 抗体はオクレリズマブである。幾つかの実施態様では、抗C D 2 0 抗体はリツキシマブである。幾つかの実施態様では、抗C D 2 0 抗体はオファツムマブである。幾つかの実施態様では、抗C D 2 0 抗体はT R U - 0 1 5 又はS B I - 0 8 7 である。幾つかの実施態様では、抗C D 2 0 抗体はG A 1 0 1 である。幾つかの実施態様では、抗C D 2 0 抗体はh A 2 0 である。

#### 【0037】

本発明は、進行型多発性硬化症の治疗方法であって、(a)(i)約55歳未満の年齢、(i i)一又は複数のガドリニウム染色病変、(i i i)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(E D S S )において少なくとも約1ポイントの増加、及び(i v)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(M S S S )からなる群から選択される一又は複数の特性を有する、進行型多発性硬化症の患者を選択し；(b)このようにして選択された患者に有効量の抗C D 2 0 抗体を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0038】

幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は進行性再発性多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、患者は、治療開始の際には再発寛解型多発性硬化症とは診断されていない。

#### 【0039】

幾つかの実施態様では、患者は試料中に炎症のエビデンスを更に有している。幾つかの実施態様では、試料は脳脊髄液試料である。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスがI g G インデックスの上昇によって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスが、等電点電気泳動により検出されるI g G オリゴクローナルバンドによって示される。

#### 【0040】

幾つかの実施態様では、患者は、約15年末満の間、約5.0より大きいE D S S を有していた。幾つかの実施態様では、患者は、約10年末満の間、約5.0以下のE D S S を有していた。幾つかの実施態様では、治療開始前の2年にわたるE D S S の増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、E D S S の増加が、治療開始前の2年にわたるE D S S の約1.5ポイントの増加である。幾つかの実施態様では、治療開始前の2年にわたるE D S S の約1.5ポイントの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は治療開始前の2年以内に二回以上の再発を更に有していた

10

20

30

40

50

。幾つかの実施態様では、治療開始の際の E D S S は約 3 . 0 から約 6 . 5 の間である。

【 0 0 4 1 】

幾つかの実施態様では、患者の年齢は約 5 1 未満である。

【 0 0 4 2 】

幾つかの実施態様では、治療は確認された無増悪期間を低減する。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、1 2 週間保持される E D S S の増加である。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、2 4 週間保持される E D S S の増加である。

【 0 0 4 3 】

幾つかの実施態様では、有効量の抗 C D 2 0 抗体が患者に投与されて、約 0 . 3 から約 4 . 0 グラムの間の初期の抗 C D 2 0 抗体暴露と、続く約 0 . 3 から約 4 . 0 グラムの間の第二の抗 C D 2 0 抗体暴露がもたらされる。幾つかの実施態様では、初期の抗 C D 2 0 抗体暴露及び / 又は第二の抗 C D 2 0 抗体暴露は約 0 . 3 から約 1 . 5 グラムの間である。幾つかの実施態様では、第二の暴露は、初期の暴露から約 1 6 から 6 0 週までにはもたらされない。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体の各暴露は、抗 C D 2 0 抗体の一又は二の用量として患者にもたらされる。

10

【 0 0 4 4 】

幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は、a ) 配列番号 : 1 0 、配列番号 : 1 1 、及び配列番号 : 1 2 を含む重鎖可変領域と、b ) 配列番号 : 4 、配列番号 : 5 、及び配列番号 : 6 を含む軽鎖可変領域とを含む。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はオクレリズマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はリツキシマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はオファツムマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は T R U - 0 1 5 又は S B I - 0 8 7 である。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は G A 1 0 1 である。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は h A 2 0 である。

20

【 0 0 4 5 】

本発明は、進行型多発性硬化症の患者が抗 C D 2 0 抗体での治療に応答するかどうかを評価する方法であって、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される一又は複数の特性を評価することを含み、患者における該特性の一又は複数が、患者が該治療に対して応答性であることを示す方法を提供する。

30

【 0 0 4 6 】

幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は進行性再発性多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、患者は、治療開始の際には再発寛解型多発性硬化症とは診断されていない。

【 0 0 4 7 】

幾つかの実施態様では、患者は試料中に炎症のエビデンスを更に有している。幾つかの実施態様では、試料は脳脊髄液試料である。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスが I g G インデックスの上昇によって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスが、等電点電気泳動により検出される I g G オリゴクローナルバンドによって示される。

40

【 0 0 4 8 】

幾つかの実施態様では、患者は、約 1 5 歳未満の間、約 5 . 0 より大きい E D S S を有していた。幾つかの実施態様では、患者は、約 1 0 歳未満の間、約 5 . 0 以下の E D S S を有していた。幾つかの実施態様では、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、E D S S の増加が、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の約 1 . 5 ポイントの増加である。幾つかの実施態様では、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の約 1 . 5 ポイントの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は治療開始前の 2 年以内に二回以上の再発を更に有していた。幾つかの実施態様では、治療開始の際の E D S S は約 3 . 0 から約 6 . 5 の間である。

50

**【 0 0 4 9 】**

幾つかの実施態様では、患者の年齢は約 5 1 未満である。

**【 0 0 5 0 】**

幾つかの実施態様では、該方法は患者にアドバイスすることを更に含む。

**【 0 0 5 1 】**

幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は、 a ) 配列番号 : 1 0 、配列番号 : 1 1 、及び配列番号 : 1 2 を含む重鎖可変領域と、 b ) 配列番号 : 4 、配列番号 : 5 、及び配列番号 : 6 を含む軽鎖可変領域とを含む。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はオクレリズマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はリツキシマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はオファツムマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は T R U - 0 1 5 又は S B I - 0 8 7 である。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は G A 1 0 1 である。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は h A 2 0 である。

10

**【 0 0 5 2 】**

本発明は、また抗 C D 2 0 抗体治療に応答する可能性のある進行型多発性硬化症の患者を同定する方法であって、( a ) ( i ) 約 5 5 歳未満の年齢、( i i ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( i i i ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( i v ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される一又は複数の特性を評価し；( b ) ( i ) 約 5 5 歳未満の年齢、( i i ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( i i i ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( i v ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される一又は複数の特性を有する患者を同定することを含む方法を提供する。

20

**【 0 0 5 3 】**

幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は進行性再発性多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、患者は、治療開始の際には再発寛解型多発性硬化症とは診断されていない。

**【 0 0 5 4 】**

幾つかの実施態様では、患者は試料中に炎症のエビデンスを更に有している。幾つかの実施態様では、試料は脳脊髄液試料である。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスが I g G インデックスの上昇によって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスが、等電点電気泳動により検出される I g G オリゴクローナルバンドによって示される。

30

**【 0 0 5 5 】**

幾つかの実施態様では、患者は、約 1 5 年未満の間、約 5 . 0 より大きい E D S S を有していた。幾つかの実施態様では、患者は、約 1 0 年未満の間、約 5 . 0 以下の E D S S を有していた。幾つかの実施態様では、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、 E D S S の増加が、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の約 1 . 5 ポイントの増加である。幾つかの実施態様では、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の約 1 . 5 ポイントの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は治療開始前の 2 年以内に二回以上の再発を更に有していた。幾つかの実施態様では、治療開始の際の E D S S は約 3 . 0 から約 6 . 5 の間である。

40

**【 0 0 5 6 】**

幾つかの実施態様では、患者の年齢は約 5 1 未満である。

**【 0 0 5 7 】**

幾つかの実施態様では、該方法は患者にアドバイスすることを更に含む。

**【 0 0 5 8 】**

幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は、 a ) 配列番号 : 1 0 、配列番号 : 1 1 、及び配列番号 : 1 2 を含む重鎖可変領域と、 b ) 配列番号 : 4 、配列番号 : 5 、及び配列番号 : 6 を含む軽鎖可変領域とを含む。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はオクレリ

50

ズマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はリツキシマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はオファツムマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は T R U - 0 1 5 又は S B I - 0 8 7 である。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は G A 1 0 1 である。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は h A 2 0 である。

#### 【 0 0 5 9 】

本発明は、進行型多発性硬化症患者亜集団における使用のために抗 C D 2 0 抗体又はその薬学的に許容可能な組成物をマーケティングするための方法であって、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される一又は複数の特性を有する該亜集団の患者によって特徴付けられる患者亜集団を治療するために抗 C D 2 0 抗体を使用することをターゲットの聴衆に知らせることを含む方法を更に提供する。

#### 【 0 0 6 0 】

幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は進行性再発性多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、患者は、治療開始の際には再発寛解型多発性硬化症とは診断されていない。

#### 【 0 0 6 1 】

幾つかの実施態様では、患者は試料中に炎症のエビデンスを更に有している。幾つかの実施態様では、試料は脳脊髄液試料である。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスが I g G インデックスの上昇によって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスが、等電点電気泳動により検出される I g G オリゴクローナルバンドによって示される。

#### 【 0 0 6 2 】

幾つかの実施態様では、患者の亜集団は、約 1 5 歳未満の間、約 5 . 0 より大きい E D S S を有していた。幾つかの実施態様では、患者の亜集団は、約 1 0 歳未満の間、約 5 . 0 以下の E D S S を有していた。幾つかの実施態様では、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、E D S S の増加が、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の約 1 . 5 ポイントの増加である。幾つかの実施態様では、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の約 1 . 5 ポイントの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者の亜集団は治療開始前の 2 年以内に二回以上の再発を更に有していた。幾つかの実施態様では、治療開始の際の E D S S は約 3 . 0 から約 6 . 5 の間である。

#### 【 0 0 6 3 】

幾つかの実施態様では、患者の亜集団の年齢は約 5 1 未満である。

#### 【 0 0 6 4 】

幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は、a ) 配列番号 : 1 0 、配列番号 : 1 1 、及び配列番号 : 1 2 を含む重鎖可変領域と、b ) 配列番号 : 4 、配列番号 : 5 、及び配列番号 : 6 を含む軽鎖可変領域とを含む。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はオクレリズマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はリツキシマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はオファツムマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は T R U - 0 1 5 又は S B I - 0 8 7 である。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は G A 1 0 1 である。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は h A 2 0 である。

#### 【 0 0 6 5 】

本発明は、抗 C D 2 0 抗体と薬学的に許容可能な担体を含有する薬学的組成物と、抗 C D 2 0 抗体又は薬学的組成物が、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される一又は複数の特性を有する多発性硬化症患者を治療する効能があることを示す ( つまり、表示する ) ラベルを、併せて包装して

10

20

30

40

50

含む、製造品を提供する。

【0066】

幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は進行性再発性多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、患者は、治療開始の際には再発寛解型多発性硬化症とは診断されていない。

【0067】

幾つかの実施態様では、患者は試料中に炎症のエビデンスを更に有している。幾つかの実施態様では、試料は脳脊髄液試料である。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスが IgG インデックスの上昇によって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスが、等電点電気泳動により検出される IgG オリゴクローナルバンドによって示される。

10

【0068】

幾つかの実施態様では、患者は、約 15 年未満の間、約 5.0 より大きい EDSS を有していた。幾つかの実施態様では、患者は、約 10 年未満の間、約 5.0 以下の EDSS を有していた。幾つかの実施態様では、治療開始前の 2 年にわたる EDSS の増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、EDSS の増加が、治療開始前の 2 年にわたる EDSS の約 1.5 ポイントの増加である。幾つかの実施態様では、治療開始前の 2 年にわたる EDSS の約 1.5 ポイントの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は治療開始前の 2 年以内に二回以上の再発を更に有していた。幾つかの実施態様では、治療開始の際の EDSS は約 3.0 から約 6.5 の間である。

20

【0069】

幾つかの実施態様では、患者の年齢は約 51 未満である。

【0070】

幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体と薬学的に許容可能な担体を含有する薬学的組成物は容器に収容される。幾つかの実施態様では、容器は約 0.3 から約 4.0 グラムの間の抗 CD20 抗体を含む。幾つかの実施態様では、容器は約 0.3 から約 1.5 グラムの間の抗 CD20 抗体を含む。

30

【0071】

幾つかの実施態様では、標識は指示書を提供し、ここで、該指示書は、有効量の抗 CD20 抗体が患者に投与されて、約 0.3 から約 4.0 グラムの間の初期の抗 CD20 抗体暴露と、続く約 0.3 から約 4.0 グラムの間の第二の抗 CD20 抗体暴露がもたらされることを示す。幾つかの実施態様では、初期の抗 CD20 抗体暴露及び / 又は第二の抗 CD20 抗体暴露は約 0.3 から約 1.5 グラムの間である。幾つかの実施態様では、第二の暴露は、初期の暴露から約 16 から 60 週までにはもたらされない。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体の各暴露は、抗 CD20 抗体の一又は二の用量として患者にもたらされる。

【0072】

幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体は、a) 配列番号：10、配列番号：11、及び配列番号：12 を含む重鎖可変領域と、b) 配列番号：4、配列番号：5、及び配列番号：6 を含む軽鎖可変領域とを含む。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体はオクレリズマブである。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体はリツキシマブである。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体はオファツムマブである。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体は TRU-015 又は SBI-087 である。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体は GAT-01 である。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体は hA20 である。

40

【0073】

本発明は、進行型多発性硬化症の患者が多発性硬化症を治療するために使用される薬剤での治療に応答するかどうかを予測する方法であって、(a) 約 55 歳未満の年齢、(b) 一又は複数のガドリニウム染色病変、(c) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 (EDSS) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び (d) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア (MSSS) からなる群から選択される一又は複数の特

50

性を評価することを含み、年齢、ガドリニウム染色病変、治療開始前の2年にわたるEDSSの増加、MSSS、又はそれらの組み合わせが、患者が該治療に応答することを示す方法を提供する。

#### 【0074】

幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は進行性再発性多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、患者は、治療開始の際には再発寛解型多発性硬化症とは診断されていない。

#### 【0075】

幾つかの実施態様では、患者は試料中に炎症のエビデンスを更に有している。幾つかの実施態様では、試料は脳脊髄液試料である。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスがIgGインデックスの上昇によって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスが、等電点電気泳動により検出されるIgGオリゴクローナルバンドによって示される。

10

#### 【0076】

幾つかの実施態様では、患者は、約15年末満の間、約5.0より大きいEDSSを有していた。幾つかの実施態様では、患者は、約10年末満の間、約5.0以下のEDSSを有していた。幾つかの実施態様では、治療開始前の2年にわたるEDSSの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、EDSSの増加が、治療開始前の2年にわたるEDSSの約1.5ポイントの増加である。幾つかの実施態様では、治療開始前の2年にわたるEDSSの約1.5ポイントの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は治療開始前の2年以内に二回以上の再発を更に有していた。幾つかの実施態様では、治療開始の際のEDSSは約3.0から約6.5の間である。

20

#### 【0077】

幾つかの実施態様では、患者の年齢は約51未満である。

#### 【0078】

ここに記載された方法又は製造品の何れかの幾つかの実施態様では、患者は(a)約5歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加からなる群から選択される一又は複数の特性を有している。

30

#### 【0079】

本発明は、有効量のオクレリズマブを患者に投与して、約0.3から約4.0グラムの間の初期のオクレリズマブ暴露と、続く約0.3から約4.0グラムの間の第二のオクレリズマブ暴露をもたらすことを含み、第二の暴露が、初期の暴露から約16から60週までにはもたらされず、オクレリズマブの各暴露は、オクレリズマブの一又は二の用量として患者にもたらされる、患者における多発性硬化症の治療方法を更に提供する。

#### 【0080】

幾つかの実施態様では、最初のオクレリズマブ暴露は約0.6グラムである。幾つかの実施態様では、第二のオクレリズマブ暴露は約0.6グラムである。幾つかの実施態様では、第二の暴露は、最初の暴露から約24週後から投与される。幾つかの実施態様では、一又は複数回のオクレリズマブ暴露がオクレリズマブの一用量として患者にもたらされる。幾つかの実施態様では、一又は複数回のオクレリズマブ暴露がオクレリズマブの二用量として患者にもたらされる。幾つかの実施態様では、最初のオクレリズマブ暴露は、オクレリズマブの第一用量及び第二用量を含み、オクレリズマブの該第一用量及び第二用量は約0.3グラムである。幾つかの実施態様では、第二のオクレリズマブ暴露は单一用量のオクレリズマブを含み、ここで、オクレリズマブの单一用量は0.6グラムである。幾つかの実施態様では、該方法は第三のオクレリズマブ暴露をもたらすことを更に含む。幾つかの実施態様では、該方法は第四のオクレリズマブ暴露をもたらすことを更に含む。幾つかの実施態様では、該方法は第五のオクレリズマブ暴露をもたらすことを更に含む。該方法の何れかの幾つかの実施態様では、該方法は約一から約三の続くオクレリズマブ暴露をもたらすことを更に含む。

40

50

## 【0081】

本発明はまた( a )オクレリズマブを収容する容器；及び( b )患者における多発性硬化症を治療するための指示書を含むパッケージ挿入物を含む製造品であって、該指示書が、約0.3から約0.6グラムの間の初期のオクレリズマブ暴露と、続く約0.3から約0.6グラムの間の第二のオクレリズマブ暴露をもたらすのに有効であるオクレリズマブの量が患者に投与されることを示し、第二の暴露が、初期の暴露から約16から60週までにはもたらされず、オクレリズマブの各暴露は、オクレリズマブの一又は二の用量として患者にもたらされるものを提供する。

## 【0082】

幾つかの実施態様では、最初のオクレリズマブ暴露は約0.6グラムである。幾つかの実施態様では、第二のオクレリズマブ暴露は約0.6グラムである。幾つかの実施態様では、第二の暴露は、最初の暴露から約24週後から投与される。幾つかの実施態様では、一又は複数回のオクレリズマブ暴露がオクレリズマブの一用量として患者にもたらされる。幾つかの実施態様では、一又は複数回のオクレリズマブ暴露がオクレリズマブの二用量として患者にもたらされる。幾つかの実施態様では、指示書は第三のオクレリズマブ暴露をもたらすことを更に含む。幾つかの実施態様では、指示書は第四のオクレリズマブ暴露をもたらすことを更に含む。幾つかの実施態様では、指示書は第五のオクレリズマブ暴露をもたらすことを更に含む。該方法の何れかの幾つかの実施態様では、指示書は約一から約三の続くオクレリズマブ暴露をもたらすことを更に含む。

10

20

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【0083】

【図1A】図1Aは、マウス2H7(配列番号：1)、ヒト化2H7.v16変異体(配列番号：2)、及びヒト 軽鎖サブグループI(配列番号：3)の各々の軽鎖可変ドメイン(V<sub>L</sub>)のアミノ酸配列を比較する配列アラインメントである。2H7及びhu2H7.v16のV<sub>L</sub>のCDRsは次の通りである：CDR1(配列番号：4)、CDR2(配列番号：5)、及びCDR3(配列番号：6)。

【図1B】図1Bは、マウス2H7(配列番号：7)、ヒト化2H7.v16変異体(配列番号：8)、及び重鎖サブグループIIのヒトコンセンサス配列(配列番号：9)の各々の重鎖可変ドメイン(V<sub>H</sub>)のアミノ酸配列を比較する配列アラインメントである。2H7及びhu2H7.v16のV<sub>H</sub>のCDRsは次の通りである：CDR1(配列番号：10)、CDR2(配列番号：11)、及びCDR3(配列番号：12)。図1A及び図1B中、各鎖中のCDR1、CDR2及びCDR3は角括弧内に含め、示しているようにフレームワーク領域FR1-FR4が側面に位置する。2H7はマウス2H7抗体を意味する。2行の配列間の星印は二つの配列間で異なる位置を示す。残基番号付けは、Kabat等 Sequences of Immunological Interest, 5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)に従い、挿入はa、b、c、d、及びeとして示す。

40

【図2】図2は成熟2H7.v16軽鎖のアミノ酸配列(配列番号：13)を示す。

40

【図3】図3は成熟2H7.v16重鎖のアミノ酸配列(配列番号：14)を示す。

【図4】図4は成熟2H7.v31重鎖のアミノ酸配列(配列番号：15)を示す。2H7.v31のL鎖は2H7.v16のものと同じである。

【図5】図5は、Kabat可変ドメイン残基番号付け及びEuu定常ドメイン残基番号付けでの、成熟2H7.v16及び2H7.v511軽鎖(それぞれ配列番号：13及び16)のアラインメントを示す。

【図6】図6は、Kabat可変ドメイン残基番号付け及びEuu定常ドメイン残基番号付けでの、成熟2H7.v16及び2H7.v511軽鎖(それぞれ配列番号：14及び17)のアラインメントを示す。

【図7】図7は、オクレリズマブを使用する再発寛解型多発性硬化症を治療するための研

50

究設計の概要を示す。

【図 8】図 8 は、プラセボ及びリツキシマブ群における被験者に対する確認された無増悪期間のカプラン・マイヤープロットを示す。

【図 9】図 9 は、ベースラインから 96 週までの T2 病変体積の中央値変化を示す。Y 軸は T2 病変体積 mm<sup>3</sup> を示す。

【図 10】図 10 は、プラセボ及びリツキシマブ群における被験者のベースライン特性及びハザード比のまとめを示す。

【図 11 A】図 11 は、プラセボ及びリツキシマブ群における治療効果に対する年齢及びベースラインのガドリニウム (Gd) 病変の相加的予測効果の多変量解析を示す。図 11 A は、年齢 < 51 及びベースラインの Gd 病変 = 0 の多変量解析を示す。  
10

【図 11 B】図 11 は、プラセボ及びリツキシマブ群における治療効果に対する年齢及びベースラインのガドリニウム (Gd) 病変の相加的予測効果の多変量解析を示す。図 11 B は、年齢 = 51 及びベースラインの Gd 病変 = 0 の多変量解析を示す。

【図 11 C】図 11 は、プラセボ及びリツキシマブ群における治療効果に対する年齢及びベースラインのガドリニウム (Gd) 病変の相加的予測効果の多変量解析を示す。図 11 C は、年齢 < 51 及びベースラインの Gd 病変 = 1 の多変量解析を示す。

【図 11 D】図 11 は、プラセボ及びリツキシマブ群における治療効果に対する年齢及びベースラインのガドリニウム (Gd) 病変の相加的予測効果の多変量解析を示す。図 11 A は、年齢 < 51 及びベースラインの Gd 病変 = 0 の多変量解析を示す。図 11 D は、年齢 = 51 及びベースラインの Gd 病変 = 1 の多変量解析を示す。  
20

【図 12 A】図 12 は、プラセボ及びリツキシマブ群における治療効果に対する年齢及び多発性硬化症重症度スコア (MSSS) の相加的予測効果の多変量解析を示す。図 12 A は、年齢 = 55 及び MSSS < 5 の多変量解析を示す。

【図 12 B】図 12 は、プラセボ及びリツキシマブ群における治療効果に対する年齢及び多発性硬化症重症度スコア (MSSS) の相加的予測効果の多変量解析を示す。図 12 B は、年齢 > 55 及び MSSS < 5 の多変量解析を示す。図 12 C は、年齢 = 55 及び MSSS = 5 の多変量解析を示す。  
20

【図 12 C】図 12 は、プラセボ及びリツキシマブ群における治療効果に対する年齢及び多発性硬化症重症度スコア (MSSS) の相加的予測効果の多変量解析を示す。図 12 C は、年齢 = 55 及び MSSS = 5 の多変量解析を示す。  
30

【図 12 D】図 12 は、プラセボ及びリツキシマブ群における治療効果に対する年齢及び多発性硬化症重症度スコア (MSSS) の相加的予測効果の多変量解析を示す。図 12 D は、年齢 > 55 及び MSSS = 5 の多変量解析を示す。

【図 13】図 13 は、次の特性：年齢 = 55、3 = ベースライン E D S S = 6.5 を有し；そのベースライン E D S S < 5 ならば疾患期間 > 10 年、又はそのベースライン E D S S = 5 ならば疾患期間 > 15 の患者を除く、プラセボ及びリツキシマブ群における被験者の確認された無増悪期間に対するカプラン・マイヤープロットを示す。

【発明を実施するための形態】

【0084】

#### I. 定義

「B 細胞」は、骨髄内で成熟するリンパ球であり、ナイーブ B 細胞、メモリー B 細胞、又はエフェクター B 細胞（プラズマ細胞）を含む。ここでの B 細胞は正常な又は非悪性の B 細胞でありうる。  
40

【0085】

ここでの「B 細胞表面マーカー」又は「B 細胞表面抗原」は、それに結合する抗体により標的とされうる B 細胞の表面上に発現される抗原である。例示的な B 細胞表面マーカーには、CD10、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD37、CD40、CD53、CD72、CD73、CD74、CDw75、CDw76、CD77、CDw78、CD79a、CD79b、CD80、CD81、CD82、CD83、CDw84、CD85 及び CD86 白血球表面マーカー（説明については、The Le

ukocyte Antigen Facts Book, 2版 1997, Barclay等編 Academic Press, Harcourt Brace & Co., New Yorkを参照)が含まれる。他のB細胞表面マーカーには、R P 1 0 5、F c R H 2、B細胞C R 2、C C R 6、P 2 X 5、H L A - D O B、C X C R 5、F C E R 2、B R 3、B t i g、N A G 1 4、S L G C 1 6 2 7 0、F c R H 1、I R T A 2、A T W D 5 7 8、F c R H 3、I R T A 1、F c R H 6、B C M A、及び2 3 9 2 8 7が含まれる。ここで特に興味深いB細胞表面マーカーは、哺乳動物の他の非B細胞組織と比較してB細胞上に優先的に発現され、前駆B細胞及び成熟B細胞の双方に発現されうる。ここでの好ましいB細胞表面マーカーはC D 2 0である。

#### 【0086】

「C D 2 0」抗原、又は「C D 2 0」は、末梢血又はリンパ系器官の90%以上のB細胞の表面で見出される約35kDaの非グルコシル化リソタンパク質である。C D 2 0は正常B細胞及び悪性B細胞の双方に存在するが、幹細胞では発現されない。文献でのC D 2 0の他の名称には、「Bリンパ球限局性抗原」とび「B p 3 5」がある。C D 2 0抗原は、例えば、Clark等 Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 82:1766 (1985)に記載されている。

#### 【0087】

ここでの「抗体アンタゴニスト」とは、B細胞上のB細胞表面マーカーに結合する際に哺乳動物のB細胞を破壊又は枯渇させ、及び/又は、例えばB細胞により誘導される体液性反応を低減又は防止することによって、一又は複数のB細胞機能を妨害する抗体である。好ましくは、抗体アンタゴニストは、それによって治療される哺乳動物のB細胞を枯渇する(すなわち、循環中のB細胞レベルを下げる)ことができる。そのような枯渇は、抗体依存性細胞媒介性細胞障害(A D C C)及び/又は補体依存性細胞障害(C D C)、B細胞増殖の阻害及び/又はB細胞死の誘導(例えばアポトーシスを介する)等の多様な機能を介して達成されうる。

#### 【0088】

「抗体依存性細胞媒介性傷害活性」及び「A D C C」は、F c レセプター(F c R)を発現する非特異的細胞傷害性細胞(例えば、ナチュラルキラー(N K)細胞、好中球、及びマクロファージ)が標的細胞上の結合抗体を認識し、続いて標的細胞の溶解を引き起こす細胞媒介性反応を意味する。A D C Cを媒介する一次細胞であるN K細胞は、F c R I I Iのみを発現する一方、単球はF c R I、F c R I I 及びF c R I I Iを発現する。造血性細胞でのF c Rの発現は、Ravetch及びKinet, Annu. Rev. Immunol., 9:457-92(1991)の464頁の表3に要約されている。対象分子のA D C C活性を評価するためには、米国特許第5500362号又は同第5821337号に記載されているようなインビトロA D C Cアッセイが実施されうる。そのようなアッセイのための有用なエフェクター細胞は、末梢血単核細胞(P B M C)及びナチュラルキラー細胞(N K)細胞を含む。別法として又は付加的に、対象分子のA D C C活性を、例えばClynes等 .PNAS(USA), 95:652-656(1998)に開示されたもののような動物モデルでインビトロで評価されうる。

#### 【0089】

「ヒトエフェクター細胞」とは、一又は複数のF c R sを発現し、エフェクター機能を実行する白血球のことである。ある実施態様では、その細胞は少なくともF c R I I Iを発現し、A D C Cエフェクター機能を実行する。A D C Cを媒介するヒト白血球の例として、末梢血液単核細胞(P B M C)、ナチュラルキラー(N K)細胞、単球、細胞傷害性T細胞及び好中球が含まれるが、P B M CとN K細胞が好ましい。

#### 【0090】

「F c レセプター」又は「F c R」なる用語は、抗体のF c領域に結合するレセプターを記述するために使用される。ある実施態様では、F c Rは天然配列ヒトF c Rである。更に、好ましいF c Rは、I g G抗体(レセプター)に結合し、F c R I、F c R I I 及びF c R I I Iサブクラスのレセプターを含むものであり、これらのレセプターの対立遺伝子変異体及び選択的スプライシング型を含む。F c R I I Iレセプターは、F c R I I A(「活性化レセプター」)及びF c R I I B(「阻害レセプター」)を含み、そ

10

20

30

40

50

れらは、主としてその細胞質ドメインにおいて異なる類似のアミノ酸配列を有する。活性化レセプター Fc RIIA は、その細胞質ドメインに、免疫レセプターチロシンベース活性化モチーフ( ITAM )を有する。阻害レセプター Fc RIIIB は、その細胞質ドメインに、免疫レセプターチロシンベース阻害モチーフ( ITIM )を有する(Daeron, Annu. Rev. Immunol., 15:203-234(1997) 参照)。FcR は Ravetch 及び Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92 (1991); Capel 等, Immunomethods 4:25-34 (1994); 及び de Haas 等, J. Lab. Clin. Med. 126:330-41(1995) に概説されている。将来同定されるものも含む他の FcR が、ここにおける「 FcR 」なる用語に包含される。該用語は、胎児への母性 IgG の移動の原因である新生児レセプターの FcRn もまた含む(Guyer 等, J. Immunol. 117:587(1976) 及び Kim 等, J. Immunol. 24:249 (1994))。

10

## 【 0091 】

「補体依存性細胞傷害活性」もしくは「 CDC 」は、補体の存在下で標的を溶解する分子の能力を意味する。補体活性化経路は補体系(C1q)の第1成分が、同族抗原と複合化した分子(例えば抗体)に結合することにより開始される。補体活性化を評価するためには、CDC アッセイを、例えば Gazzano-Santoro 等, J. Immunol. Methods 202:163(1996) に記載されているようにして実施することができる。

## 【 0092 】

「増殖阻害」抗体は、抗体が結合する抗原を発現している細胞の増殖を阻害又は低減するものである。例えば、抗体はインビトロ及び / 又はインビボでの B 細胞の増殖を阻害又は低減しうる。

20

## 【 0093 】

「アポトーシスを誘導する」抗体とは、標準的なアポトーシスアッセイにより測定される例えば B 細胞などのプログラム細胞死、例えば、アネキシン V の結合、DNA 断片化、細胞収縮、小胞体の肥大、細胞断片化、及び / 又は膜小囊の形成(アポトーシス体と呼称)を誘導するものである。

## 【 0094 】

ここで「抗体」なる用語は最も広義に使用され、特にモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも 2 つのインタクトな抗体から形成される多重特異性抗体(例えば二重特異性抗体)、及びそれらが所望の生物活性を示す限り抗体断片を包含する。

30

## 【 0095 】

「抗体断片」は、好ましくはその抗原結合領域を含む、インタクトな抗体の一部を含む。抗体断片の例には、 F(ab) 、 F(ab') 、 F(ab')<sub>2</sub> 及び Fv 断片；ダイアボディ；直鎖状抗体；单鎖抗体分子；及び抗体断片から形成される多重特異性抗体が含まれる。

## 【 0096 】

ここで目的に対して、「インタクトな抗体」は重鎖及び軽鎖可変ドメイン並びに Fc 領域を含むものである。

## 【 0097 】

「天然抗体」は、通常は、 2 つの同一の軽(L)鎖及び 2 つの同一の重(H)鎖からなる約 150000 ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各軽鎖は一つの共有ジスルフィド結合により重鎖に結合しており、ジスルフィド結合の数は、異なった免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間で変化する。また各重鎖と軽鎖は、規則的に離間した鎖内ジスルフィド架橋を有している。各重鎖は、多くの定常ドメインが続く可変ドメイン(V<sub>H</sub>)を一端に有する。各軽鎖は、一端に可変ドメイン(V<sub>L</sub>)を、他端に定常ドメインを有し；軽鎖の定常ドメインは重鎖の第一定常ドメインと整列し、軽鎖の可変ドメインは重鎖の可変ドメインと整列している。特定のアミノ酸残基が、軽鎖及び重鎖可変ドメイン間の界面を形成すると考えられている。

40

## 【 0098 】

「可変」という用語は、可変ドメインのある部位が、抗体の中で配列が広範囲に異なっており、その特定の抗原に対する各特定の抗体の結合性及び特異性に使用されているという事実を意味する。しかしながら、可変性は抗体の可変ドメインにわたって一様には分布

50

していない。それは、軽鎖及び重鎖可変ドメインの両方の高頻度可変領域と呼ばれる3つのセグメントに集中している。可変ドメインのより高度に保存された部分はフレームワーク領域(FR)と呼ばれる。天然の重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、シート構造を連結し、ある場合にはその一部を形成するループを形成する3つの高頻度可変領域により連結されたシート配置を主に採る4つのFRをそれぞれ含んでいる。各鎖の高頻度可変領域は、FRによって近接して保持され、他の鎖の高頻度可変領域と共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与している(Kabat等, Sequence of Proteins of Immunological Interest, 第5版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。定常ドメインは、抗体の抗原への結合に直接には関連していないが、様々なエフェクター機能、例えば抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)における抗体の関与を示す。

10

## 【0099】

抗体のパパイン消化は、「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗体結合断片を生成し、その各々は単一の抗原結合部位を持ち、残りは容易に結晶化する能力を反映して「Fc」断片と命名される。ペプシン処理は2つの抗原結合部位を持つ $F(ab')_2$ 断片を生じ、尚、抗原と交差結合することができる。

## 【0100】

「Fv」は、完全な抗原認識及び抗原結合部位を含む最小抗体断片である。この領域は、堅固な非共有結合をなした一つの重鎖及び一つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。各可変ドメインの3つの高頻度可変領域が相互に作用して $V_H$ - $V_L$ 二量体表面に抗原結合部位を定めるのはこの配置においてである。集合的に、6つの高頻度可変領域が抗体に抗原結合特異性を付与する。しかし、単一の可変ドメイン(又は抗原に対して特異的な3つの高頻度可変領域のみを含むFvの半分)でさえ、全結合部位よりも親和性が低くなるが、抗原を認識して結合する能力を有している。

20

## 【0101】

Fab断片はまた軽鎖の定常ドメインと重鎖の第一定常領域(CH1)を有する。Fab'断片は、抗体ヒンジ領域からの一又は複数のシステインを含む重鎖CH1ドメインのカルボキシ末端に数個の残基が付加されている点でFab断片とは異なる。Fab'-SHは、定常ドメインのシステイン残基が少なくとも一つの遊離チオール基を有しているFab'に対するここでの命名である。 $F(ab')_2$ 抗体断片は、間にヒンジシステインを有するFab'断片の対として產生された。抗体断片の他の化学結合もまた知られている。

30

## 【0102】

任意の脊椎動物種からの抗体(免疫グロブリン)の「軽鎖」には、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ(κ)及びラムダ(λ)と呼ばれる2つの明確に区別される型の一つを割り当てることができる。

## 【0103】

その重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、抗体には異なるクラスが割り当たられる。インタクトな抗体には5つの主なクラス: IgA、IgD、IgE、IgG及びIgMがあり、更にこれらの幾つかは、例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、及びIgA2等のサブクラス(アイソタイプ)に分かれる。抗体の異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインはそれぞれγ、δ、ε、η、及びμと呼ばれる。免疫グロブリンの異なるクラスのサブユニット構造及び三次元立体配位はよく知られている。

40

## 【0104】

「一本鎖Fv」又は「scFv」抗体断片は、抗体の $V_H$ 及び $V_L$ ドメインを含み、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖中に存在する。ある実施態様では、Fvポリペプチドは $V_H$ 及び $V_L$ ドメイン間にポリペプチドリンクーをさらに含み、それによりscFvが抗原結合に対して望ましい構造を形成するのが可能になる。scFvの概説については、The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg及びMoore編, Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)のPluckthunを参照のこと。

## 【0105】

「ダイアボディ」なる用語は、二つの抗原結合部位を持つ小さい抗体断片を意味し、そ

50

の断片は同一のポリペプチド鎖( $V_H$ - $V_L$ )内で軽鎖可変ドメイン( $V_L$ )に重鎖可変ドメイン( $V_H$ )が結合してなる。非常に短いために同一鎖上で二つのドメインの対形成が不可能なリンカーを使用して、ドメインを他の鎖の相補ドメインと強制的に対形成させ、二つの抗原結合部位を創製する。ダイアボディは、例えば、欧州特許出願公開第404097号；国際公開第93/11161号；及びHollinger等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448(1993)により詳細に記載されている。

#### 【0106】

ここで使用される「モノクローナル抗体」なる用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指す、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、一般に少量で存在しうるモノクローナル抗体の生産中に生じうる可能な変異体を除いて同一であり、及び／又は同じエピトープに結合する。異なる決定基(エピトープ)に対する異なる抗体を典型的には含むポリクローナル抗体調製物に対して、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対するものである。その特異性に加えて、モノクローナル抗体は、それらが他の免疫グロブリンによって汚染されていない点で有利である。「モノクローナル」との修飾詞は、実質的に均一な抗体集団から得られているという抗体の特徴を示し、抗体を何か特定の方法で生産しなければならないことを意味するものではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、最初にKohler等, Nature 256, 495 (1975)により記載されたハイブリドーマ法によって作製することができ、あるいは例えば組換えDNA法によって作製することができる(例えば、米国特許第4816567号参照)。また「モノクローナル抗体」は、例えばClackson等, Nature 352:624-628(1991)及びMarks等, J. Mol. Biol. 222:581-597(1991)に記載された技術を用いてファージ抗体ライブラリーから単離することもできる。

10

20

30

40

#### 【0107】

ここでのモノクローナル抗体は、特に、重鎖及び／又は軽鎖の一部が特定の種由来の又は特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応配列に一致するか又は類似するが、鎖の残りは、他の種由来の又は他の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体、並びにそれらが所望の生物学的活性を示す限り、そのような抗体の断片における対応配列に一致するか又は類似する「キメラ」抗体(免疫グロブリン)を含む(米国特許第4816567号；及びMorrison等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984))。ここで対象とするキメラ抗体には、非ヒト靈長類(例えば、ヒヒ、アカゲザル又はカニクイザルなどの旧世界サル)由來の可変ドメイン抗原結合配列とヒト定常領域配列を含む「靈長類化」抗体を含む(米国特許第5693780号)。

#### 【0108】

非ヒト(例えばマウス)の抗体の「ヒト化」型は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含むキメラ抗体である。大部分において、ヒト化抗体は、レシピエントの高頻度可変領域の残基が、マウス、ラット、ウサギ又は所望の特異性、親和性及び能力を有する非ヒト靈長類のような非ヒト種(ドナー抗体)からの高頻度可変領域の残基によって置換されたヒト免疫グロブリン(レシピエント抗体)である。例として、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域(FR)残基は、対応する非ヒト残基によって置換される。更に、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にも、もしくはドナー抗体にも見出されない残基を含んでいてよい。これらの修飾は抗体の特性を更に洗練するために行われる。一般に、ヒト化抗体は、全てあるいは実質的に全ての高頻度可変ループが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、全てあるいは実質的に全てのFRが、上述のFR置換を除いて、ヒト免疫グロブリン配列のものである、少なくとも一で、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含むであろう。また、ヒト化抗体は、場合によっては免疫グロブリン定常領域、典型的にはヒト免疫グロブリンのものの少なくとも一部も含む。更なる詳細については、Jones等, Nature 321:522-525 (1986)；Riechmann等, Nature 332:323-329 (1988)；及びPresta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)を参照のこと。

#### 【0109】

ここで使用されるときの「高頻度可変領域」なる用語は、抗原結合の原因である抗体の

50

アミノ酸残基を意味する。高頻度可変領域は、「相補性決定領域」又は「CDR」からのアミノ酸残基(例えば、軽鎖可変ドメインの残基24-34(L1)、50-56(L2)及び89-97(L3)、及び重鎖可変ドメインの31-35(H1)、50-65(H2)及び95-102(H3); Kabat等, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD.(1991))、及び/又は「高頻度可変ループ」由来の残基(例えば、軽鎖可変ドメインの残基26-32(L1)、50-52(L2)及び91-96(L3)及び重鎖可変ドメインの残基26-32(H1)、53-55(H2)及び96-101(H3); Chothia及びLesk J.Mol.Biol. 196:901-917 (1987))を含む。「フレームワーク」又は「FR」残基はここで定義される高頻度可変領域残基以外の可変ドメイン残基である。

10

## 【0110】

「ネイキッド抗体」とは、細胞傷害性部分又は放射標識等の異種性分子にコンジュゲートされていない(ここで定義される)抗体である。

## 【0111】

抗CD20抗体の例には、今は「リツキシマブ」(「リツキサン(登録商標)/MABTHERA(登録商標)」)と呼ばれている「C2B8」(米国特許第5736137号); Biogen Idec社から市販されている「Y2B8」又は「イブリツモマブ・チウキセタン」(ゼバリン(登録商標))と命名されているイットリウム-[90]標識2B8マウス抗体(例えば米国特許第5736137号; 1993年6月22日に受託番号HB11388でATCCに寄託された2B8); Corixaから市販されている「131I-B1」又は「ヨウ素I131トシツモマブ」抗体を産生するために<sup>131</sup>Iで標識されてもよい「トシツモマブ」とも呼ばれるマウスIgG2a「B1」(BEEXXAR<sup>TM</sup>); マウスモノクローナル抗体「1F5」(例えばPress等 Blood 69(2):584-591 (1987)及び「パッチフレームワーク」を含むその変異体又はヒト化1F5(例えば国際公開第2003/002607, Leung, S.; ATCC寄託HB-96450); マウス2H7及びキメラ2H7抗体(例えば米国特許第5677180号); 2H7抗体(例えば国際公開第2004/056312号(Lowman等)及び以下に記載のもの); HUMAX-CD20<sup>TM</sup>(オファツムマブ)完全ヒト抗体(Genmab, Denmark; 例えばGlennie及びvan de Winkel, Drug Discovery Today 8: 503-510 (2003)及びCragg等, Blood 101: 1045-1052 (2003)を参照); 国際公開第2004/035607号及び国際公開第2005/103081号(Teling等, GenMab/Medarex)に記載されたヒトモノクローナル抗体; 米国特許出願公開第2004/0093621号(Shitara等)に記載されたFc領域に結合した複合N-グリコシド結合糖鎖を有する抗体; 国際公開第2006/106959号(Numazaki等, Biomedics Inc.)に記載されたCD20抗原の細胞外エピトープに対して高い結合親和性を有するキメラ化又はヒト化モノクローナル抗体; CD20に結合するモノクローナル抗体及び抗原結合断片(例えば国際公開第2005/000901号, Tedder等)、例えばHB20-3、HB20-4、HB20-25、及びMB20-11; 限定しないがTRU-015を含むCD20に結合する单鎖タンパク質(例えば、米国特許出願公開第2005/0186216号(Ledbetter及びHayden-Ledbetter); 米国特許出願公開第2005/0202534号(Hayden-Ledbetter及びLedbetter); 米国特許出願公開第2005/02028号(Hayden-Ledbetter及びLedbetter); 米国特許出願公開第2005/136049号(Ledbetter等); 米国特許出願公開第2005/0202023号(Hayden-Ledbetter及びLedbetter)-Trubion Pharm Inc.); 例えば国際公開第2004/103404号; 米国特許出願公開第2005/0025764号; 及び米国特許出願公開第2006/0251652号(Watkins等, Applied Molecular Evolution社)に記載されたAME-133<sup>TM</sup>抗体のようなAME抗体シリーズのようなCD20結合分子; 及び例えば国際公開第2005/070963号(Allan等, Applied Molecular Evolution, Inc.)に記載されたようなFc変異を持つ抗CD20抗体; 国際公開第2005/016969号及び米国特許出願公開第2005/0069545号(Carr等)に記載されたもののようなCD20結合分子; 例えば国際公開第2005/014618号(Chang等)に記載されたよ

20

30

40

50

うな二重特異性抗体；例えば米国特許第 7 1 5 1 1 6 4 号(Hansen等, Immunomedics)；米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 0 6 1 0 8 号(Leung及びHansen; Immunomedics)に記載されたヒト化 L L 2 モノクローナル抗体及び他の抗 C D 2 0 抗体；例えば国際公開第 2 0 0 6 / 1 3 0 4 5 8 号；Gazit等, Amgen/AstraZeneca)に記載されたような C D 2 0 に対する完全なヒト抗体；例えば国際公開第 2 0 0 6 / 1 2 6 0 6 9 号(Morawala, Avestha G engraine Technologies Pvt Ltd.)に記載されたような C D 2 0 に対する抗体；例えば国際公開第 2 0 0 5 / 0 4 4 8 5 9 号；米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 2 3 5 4 6 号；米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 7 2 2 9 0 号；及び米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 7 5 8 8 4 号(Umana等；GlycArt Biotechnology AG)に記載されたような C D 2 0 に対するキメラ又はヒト化 B - L y 1 抗体(例えば G A - 1 0 1)；キメラ又はヒト化 A 2 0 抗体(それぞれ cA20, hA20)及びIMMUN-106のような A 2 0 抗体又はその変異体(例えば米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 1 9 4 3 3 号, Immunomedics)；及び International Leukocyte Typing Workshop から入手可能なモノクローナル抗体 L 2 7、G 2 8 - 2、9 3 - 1 B 3、B - C 1 又は N U - B 2(例えば Valentine 等, In: Leukocyte Typing III (McMichael, Ed., p. 440, Oxford University Press (1987)) が含まれる。幾つかの実施態様では、ここで抗 C D 2 0 抗体は、キメラ、ヒト化、又はヒト抗 C D 2 0 抗体、より好ましくは、リツキシマブ, 2 H 7 抗体、キメラ又はヒト化 A 2 0 抗体(Immunomedics)、及び H U M A X - C D 2 0 <sup>T M</sup> ヒト抗 C D 2 0 抗体(Genmab)である。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 1 2 】

ここで言う「リツキシマブ」又は「リツキサン(登録商標)」なる用語は、 C D 2 0 抗原に対する一般的に遺伝学的に操作したキメラのマウス/ヒトモノクローナル抗体を指し、米国特許第 5 7 3 6 1 3 7 号では「 C 2 B 8 」と命名されるものであり、 C D 2 0 を結合する能力を保持する該抗体の断片を含みうる。リツキシマブはジェネンテックから市販されている。

## 【 0 1 1 3 】

純粹にここでの目的のために、また別段の明記がなければ、「ヒト化 2 H 7 」は、ヒト C D 2 0 に結合するヒト化抗体、又はその抗原結合断片を意味し、ここで、該抗体はインビボで靈長類の B 細胞を枯渇させるのに効果的であり、該抗体はその H 鎖可変領域( V <sub>H</sub> )に抗ヒト C D 2 0 抗体由来の配列番号：1 2(図 1 B)の少なくとも C D R H 3 配列と実質的にヒト重鎖サブグループ I I I ( V <sub>H</sub> I I I )のヒトコンセンサスフレームワーク( F R )残基を有するものである。幾つかの実施態様では、この抗体は更に配列番号：1 0 の H 鎖 C D R H 1 配列及び配列番号：1 1 の C D R H 2 配列を含み、幾つかの実施態様では、更に配列番号：4 の L 鎖 C D R L 1 配列、配列番号：5 の L 鎖 C D R L 2 配列、配列番号：6 の L 鎖 C D R L 3 配列及び実質的にヒト軽鎖 サブグループ I ( V I )のヒトコンセンサスフレームワーク( F R )残基を含み、ここで、 V <sub>H</sub> 領域はヒト I g G 鎖定常領域に結合されていてもよく、該領域は、例えば I g G 1 又は I g G 3 でありうる。幾つかの実施態様では、このような抗体は配列番号：8 の V <sub>H</sub> 配列(図 1 B に示されている v 1 6 )を含み、場合によっては配列番号：2 の V <sub>L</sub> 配列(図 1 A に示されている v 1 6 )をまた含んでいてもよく、これは H 鎖中に D 5 6 A 及び N 1 0 0 A の、及び L 鎖中に S 9 2 A のアミノ酸置換を有しうる( v 9 6 )。幾つかの実施態様では、抗体は、それぞれ図 2 及び 3 に示されるように、配列番号：1 3 及び 1 4 の軽鎖及び重鎖アミノ酸配列を含むインタクト抗体である。幾つかの実施態様では、抗体は、それぞれ図 2 及び 4 に示されるように、配列番号：1 3 及び 1 5 の軽鎖及び重鎖アミノ酸配列を含む 2 H 7 . v 3 1 である。ここでこの抗体は、 A D C C 及び / 又は C D C 活性を改善する少なくとも一つのアミノ酸置換を F c 領域に更に含み得、例えばアミノ酸置換が S 2 9 8 A / E 3 3 3 A / K 3 3 4 A であるものであり、幾つかの実施態様では配列番号：1 5 の重鎖アミノ酸配列を有する 2 H 7 . v 3 1 である(図 4 に示す)。これらの抗体の何れも、例えば置換 K 3 2 2 A を少なくとも含む C D C 活性を低減させる少なくとも一つのアミノ酸置換を F c 領域に更に含みうる。米国特許第 6 5 2 8 6 2 4 B 1 号(Idusogie等)を参照のこと。

## 【 0 1 1 4 】

ここでの「オクレリズマブ」なる用語は、CD20抗原に対して産生された遺伝子操作され、(a)配列番号：13のアミノ酸配列を含む軽鎖及び(b)配列番号：14のアミノ酸配列を含む重鎖を含むヒト化モノクローナル抗体を意味し、CD20に結合する能力を保持しているその断片を含む。オクレリズマブはジェネンテックから入手可能である。

#### 【0115】

「単離された」抗体は、同定されその自然環境の成分から分離され及び／又は回収されたものである。その自然環境の汚染成分とは、その抗体の診断又は治療への使用を妨害する物質であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質様又は非タンパク質様溶質が含まれる。幾つかの実施態様では、抗体は、(1)ローリー法で測定して95重量%を越えるまで、幾つかの実施態様では99重量%を越えるまで、(2)スピニングカップシーカーネーターの使用により、少なくとも15残基のN末端あるいは内部アミノ酸配列を得るのに充分なほど、又は(3)クーマシープルーフ又は幾つかの実施態様では銀染色を用いた非還元又は還元条件下でのSDS-PAGEにより均一性まで、精製される。単離された抗体には、抗体の自然環境の少なくとも一つの成分が存在しないため、組換え細胞内のインサイトの抗体が含まれる。しかしながら、通常は、単離された抗体は少なくとも一つの精製工程により調製される。

#### 【0116】

ここでの「被験者」又は「患者」は、ヒト被験者又は患者である。一般に、被験者又は患者は多発性硬化症の治療に好適である。ここでの目的では、このような適格な被験者又は患者は、多発性硬化症の一又は複数の兆候、症状又は他の指標を経験しており、経験した、又は経験しそうである者；例えば新たに診断されたか（「新規発症」MS）、新たに再発又は増悪と診断されたか、過去に診断され寛解状態にある等、多発性硬化症と診断された者；及び／又は多発性硬化症を発症するリスクにある者である。多発性硬化症に罹っているか罹るリスクがある者は、場合によっては、血清、脳脊髄液(CSF)及び／又はMS病変中のCD20陽性B細胞のレベルの増加についてスクリーニングされ、及び／又は自己抗体を検出するアッセイを使用してスクリーニングされ、定性的に、また好ましくは定量的に評価される者として同定されてもよい。多発性硬化症に関連したそのような示的的な自己抗体は、抗ミエリン塩基性タンパク質(MBP)、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)、抗抗gangliosid及び／又は抗ニューロフィラメント抗体を含む。そのような自己抗体は被験者の血清、脳脊髄液(CSF)及び／又はMS病変で検出されうる。ここで「上昇した」抗体又はB細胞レベルとは、MSではない個体におけるレベルを有意に越えるそのような自己抗体又はB細胞のレベルを意味する。

#### 【0117】

ここで使用される場合、「治療」又は「治療する」は、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためにアプローチである。この発明の目的では、有益な又は所望の結果は、限定するものではないが、次のものの一又は複数を含む：疾患から生じる一又は複数の症状を減少させ、疾患の程度を減少させ、疾患を安定化させ（例えば、疾患の悪化を防止又は遅延させ）、疾患の進行を遅延又は緩慢にさせ、疾患状態を寛解させ、疾患を治療するために必要とされる一又は複数の他の医薬の用量を減少させ、及び／又は生活の質を増大させる。

#### 【0118】

ここで使用される場合、多発性硬化症の進行を「遅延させる」とは、疾患の発達を延期させ、妨げ、ゆっくりにし、遅らせ、安定化させ、及び／又は延ばすことを意味する。この遅延は、疾患の病歴及び／又は治療されている個体に応じて、様々な長さの時間であります。

#### 【0119】

ここで使用される場合、「治療開始の際」は、抗CD20抗体のような多発性硬化症薬剤への最初の暴露の時間又はその前の時間を意味する。幾つかの実施態様では、「治療開始の際」は、抗CD20抗体のような多発性硬化症薬剤の一年、9ヶ月、6ヶ月、3ヶ月、2ヶ月、又は1ヶ月前の何れかについてである。幾つかの実施態様では、「治療開始の

10

20

30

40

50

際」は、抗 C D 2 0 抗体のような多発性硬化症薬剤への最初の暴露と同時の直前である。

#### 【 0 1 2 0 】

ここで使用される場合、「に基づく」は、(1)ここに記載された患者の特徴を評価し、決定し、又は測定し、(好ましくは治療を受けるのに適した患者を選択し)、(2)ここに記載された治療を与薬することを含む。

M S の「症状」は、被験者によって経験され、M S を示している構造、機能、又は感覚における任意の病的現象又は正常からの逸脱である。

#### 【 0 1 2 1 】

「多発性硬化症」は、ミエリンの進行性破壊によって特徴付けられる中枢神経系の慢性でしばしば身体障害性の疾患を意味する。M S の4種の国際的に認められた型、つまり一次性進行型多発性硬化症 (P P M S )、再発寛解型多発性硬化症 (R R M S )、二次性進行型多発性硬化症 (S P M S )、及び進行型再発性多発性硬化症 (P R M S ) がある。

10

#### 【 0 1 2 2 】

ここで使用される「進行型多発性硬化症」は、一次性進行型多発性硬化症 (P P M S )、二次性進行型多発性硬化症 (S P M S )、及び進行型再発性多発性硬化症 (P R M S ) を意味する。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は、臨床的再発に起因させることができない = 6 ヶ月の間持続する神経性機能の実証された不可逆的な喪失によって特徴付けられる。

#### 【 0 1 2 3 】

「一次性進行型多発性硬化症」又は「P P M S 」は、再発と寛解が重なることが全くないその発症からの疾患の徐々の進行によって特徴付けられる。疾患活動性の安定状態の期間がある場合があり、良い日又は週と悪い日又は週がある場合がある。P P M S は、発症が典型的には30代後半か40代であり、男性も女性と同様にそれを発症しやすく、最初の疾患活動はしばしば脊髄中においてであり、脳ではない点でR R M S 及びS P M S とは異なる。P P M S はしばしば脳内に移動するが、R R M S 又はS P M S よりも脳の部位を損傷することが少ない。例えば、P P M S の人々は、R R M S 又はS P M S の人々よりも認知性の問題を発症する場合が少ない。P P M S は、M R Iスキャンで炎症性（ガドリニウム増強）病変を示す場合が最も少ないM S のサブタイプである。疾患の一次性進行型は多発性硬化症の全ての人々の10から15%が罹患している。P P M S は、McDonald等 Ann Neurol 50:121-7 (2001)における基準に従って定義されうる。ここで治療されるP P M S の患者は、通常はP P M S の高可能性又は確定診断の者である。

20

#### 【 0 1 2 4 】

「再発寛解型多発性硬化症」又は「R R M S 」は、その間に新しい症状が現れ得、古いものが再び現れ又は悪化する再発（増悪としてもまた知られている）によって特徴付けられる。再発には、寛解の期間が続き、その間に、人は再発中に獲得した欠陥から完全に又は部分的に回復する。再発は何日か、何週間か又は何ヶ月か続き得、回復はゆっくりで、徐々に又は殆ど瞬間的でありうる。M S を呈する人々の大部分は最初はR R M S と診断される。これは、典型的には、人々が20代か30代のときであるが、更に早い又は遅い診断も知られている。男性の2倍多い女性がM S のこのサブタイプを呈する。再発中、ミエリン、つまり中枢神経系 (C N S ) の白質領域中の神経線維（ニューロン）の回りの保護遮蔽鞘が、体の自身の免疫系による炎症応答で損傷を受けうる。これは、C N S のどの領域が損傷を受けているかに応じてかなり変動する広範な神経性症状を引き起こす。再発の直後に、炎症反応が治まり、（オリゴデンドロサイトと呼ばれる）C N S 中のグリア細胞の特別なタイプが再ミエリン化（軸索の回りのミエリン鞘が修復されうるプロセス）を支援する。寛解の原因となりうるのはこの再ミエリン化である。R R M S の患者のおよそ50%が疾患の発症から10年以内にS P M S に転換する。30年後、この数字は90%まで上昇する。どの時点においても、該疾患の再発寛解型はM S の全ての人々のおよそ55%を占める。

40

#### 【 0 1 2 5 】

「二次性進行型多発性硬化症」又は「S P M S 」は、重なりあった再発とマイナーな寛

50

解とプラトーを伴うか伴わない臨床的神経性損傷の着実な進行によって特徴付けられる。S P M S を発症する人々は、20年から40年以上程度続く場合があるR R M S の期間を過去に経験しているであろう。そこで生じる任意の再発と寛解の重なりは、時間の経過に従って徐々に収まる傾向がある。該疾患の二次性進行段階の発症から、能力障害が始まり、R R M S 中の場合よりもより速く進行するが、進行はなお個人によってはかなり遅い場合がある。10年後、R R M S の人々の50%がS P M S を発症した。25から30年までに、その数字は90%まで上昇した。S P M S はR R M S におけるよりも低レベルの炎症病変形成を伴う傾向にあるが、疾患の全負荷は進行し続ける。どの時点においても、S P M S は多発性硬化症の全ての人々のおよそ30%を占める。

## 【0126】

10

「進行型再発性多発性硬化症」は「P R M S」と言い、再発と寛解が重なった臨床的神経性損傷の着実な進行によって特徴付けられる。再発の直後に有意な回復があるが、再発の間に症状の徐々の悪化がある。P R M S は多発性硬化症の全ての人々のおよそ5%が罹患している。神経内科医にはP R M S がP P M S の異型であると信じている者がいる。

## 【0127】

「有効量」なる表現は、多発性硬化症を寛解させ又は治療するのに効果的である抗体(又は他の薬剤)の量を意味する。そのような有効量は、一般に、M S の徵候、症状又は他の指標における改善、例えば再発率の低減、身体障害の防止、脳M R I 病変の数及び/又は体積の減少、時間を限った25フィート歩行の改善、疾患無増悪期間を延長等の疾患進行の緩慢化又は遅延化(例えば総合障害度評価尺度、E D S S を使用)を生じる。

20

## 【0128】

「抗体曝露」とは、約1-20日の期間にわたって投与される一又は複数用量のここでの抗体への接触又は曝露を意味する。該用量は、この曝露期間にわたって一回で又は決まった時間又は不規則な時間に投与されうる。最初及びその後(例えば2回目又は3回目)の抗体曝露は、ここで詳述されるように互いに時間を隔てたものである。

## 【0129】

補助療法に対してここで用いられる「免疫抑制剤」という用語は、ここで治療される哺乳動物の免疫系を抑制し又はマスクするように作用する物質を意味する。これは、サイトカイン産生を抑制し、自己抗原発現をダウンレギュレート又は抑制する、あるいはM H C抗原をマスクする物質を含む。そのような薬剤の例は、2-アミノ-6-アリール-5-置換ピリミジン類(米国特許第4665077号参照)；非ステロイド系抗炎症薬(N S A I D s)；ガンシクロビル、タクロリムス、糖質コルチコステロイド類、例えばコルチゾール又はアルドステロン、抗炎症剤、例えばシクロオキシゲナーゼ阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、又はロイコトリエンレセプターアンタゴニスト；プリンアンタゴニスト、例えばアザチオプリン又はミコフェノール酸モフェチル(M M F)；アルキル化剤、例えばシクロホスファミド；プロモクリプチン；ダナゾール；ダプソソ；グルタルアルデヒド(米国特許第4120649号に記載されているように、M H C 抗原をマスクする)；M H C 抗原及びM H C 断片に対する抗イディオタイプ抗体；シクロスボリンA；ステロイド類、例えばコルチコステロイド又は糖質コルチコステロイド又は糖質コルチコイドアナログ、例えばプレドニゾン、メチルプレドニゾン、及びデキサメタゾン；ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤、例えばメトトレキセート(経口又は皮下)；ヒドロキシクロロキン；スルファサラジン；レフルノミド；抗インターフェロン- -、-、又は-抗体を含むサイトカイン又はサイトカインレセプターアンタゴニスト、抗腫瘍壞死因子-抗体(インフリキシマブ又はアダリムマブ)；抗T N F - イムノアドヘシン(エタネルセプト)、抗腫瘍壞死因子-抗体、抗インターロイキン-2抗体及び抗I L - 2 レセプター抗体；抗C D 11 a 及び抗C D 18 抗体を含む抗L F A - 1 抗体；抗L 3 T 4 抗体；異種抗リンパ球グロブリン；P a n - T 抗体、好ましくは抗C D 3 又は抗C D 4 / C D 4 a 抗体；L F A - 3 結合ドメインを含む可溶型ペプチド(1990年7月26日に公開の国際公開第90/08187号)； streptokinase；T G F - ；streptodornase；宿主由来のR N A 又はD N A ；F K 5 0 6 ；R S - 6 1 4 4 3 ；デオキシスパガリン；ラバマイシン；

30

40

50

T細胞レセプター(Cohen等, 米国特許第5114721号); T細胞レセプター断片(Offner等, Science, 251:430-432 (1991); 国際公開第90/11294号; Ianeway, Nature, 341: 482 (1989); 及び国際公開第91/01133号); 及びT10B9等のT細胞レセプター抗体(欧州特許出願公開第340109号)を含む。

## 【0130】

ここで使用される「細胞傷害剤」なる用語は、細胞の機能を阻害し又は防ぎ、及び/又は細胞の破壊をもたらす物質を意味する。この用語は、放射性同位体(例えば、 $\text{At}^{21}$ <sup>1</sup>、 $\text{I}^{131}$ 、 $\text{I}^{125}$ 、 $\text{Y}^{90}$ 、 $\text{Re}^{186}$ 、 $\text{Re}^{188}$ 、 $\text{Sm}^{153}$ 、 $\text{Bi}^{212}$ 、 $\text{P}^{32}$ 及びLuの放射性同位体)、化学療法剤、及び細菌、真菌、植物又は動物起源の酵素活性毒素又は小分子毒素などの毒素、又はそれらの断片を含むものである。

10

## 【0131】

「化学療法剤」は、癌の治療に有用な化学的化合物である。化学療法剤の例は、チオテパ及びCYTOXAN(登録商標)シクロホスファミドのようなアルキル化剤; ブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファンのようなスルホン酸アルキル類; ベンゾドーパ(ben zodopa)、カルボコン、メツレドーパ(meturedopa)、及びウレドーパ(uredopa)のようなアジリジン類; アルトレートアミン(alretamine)、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド(triethylenethiophosphoramido)及びトリメチローロメラミン(trimethylololomelamine)を含むエチレンイミン類及びメチラメラミン類; アセトゲニン(特にプラタシン及びプラタシノン); カンプトテシン(合成アナログトポテカンを含む); ブリオスタチン; カリスタチン; CC-1065(そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成アナログを含む); クリプトフィシン(特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8); ドラスタチン; ドュオカルマイシン(合成アナログ、KW-2189及びCB1-TM1を含む); エリュテロビン; パンクラチスタチン; サルコジクチン; スポンジスタチン; クロラムブシル、クロルナファジン(chlornaphazine)、クロロホスファミド(cholophosphamide)、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン(novembichin)、フェネステリン(phenesterine)、プレドニムスチン(prednimustine)、トロフォスファミド(trofosfamide)、ウラシルマスターなどナイトロジエンマスター; カルムスチン、クロロゾトシン(chlorozotocin)、フォテムスチン(fotemustine)、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソウレア; 抗生物質、例えばエネジイン抗生物質(例えば、カリケアマイシン(calicheamicin)、特にカリケアマイシンI1及びカリケアマイシンI1(例えばAgnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33:183-186(1994)参照); ダイネマイシン(dynemicin)Aを含むダイネマイシン; ビスホスホナート、例えばクロドロネート; エスペラマイシン; 並びにネオカルチノスタチン発色団及び関連する色素タンパクエネジイン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン(aclacinomysins)、アクチノマイシン、オースラマイシン(authramycin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン(cactinomycin)、カラビシン(carabacin)、カルミノマイシン、カルジノフィリン(carzinophilin)、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン(detorbicin)、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ADRIAMYCIN(登録商標)ドキソルビシン(モルホリノ-ドキソルビシン、シアノモルホリノ-ドキソルビシン、2-ピロリノ-ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシンを含む)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マーセロマイシン(marcellomycin)、マイトイマイシンCのようなマイトイマイシン、マイコフェノール酸(mycophenolic acid)、ノガラマイシン(nogalamycin)、オリボマイシン(olivomycins)、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン(potfiromycin)、ピューロマイシン、ケラマイシン(quelamycin)、ロドルビシン(rodoxorubicin)、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン(tubercidin)、ウベニメクス、ジノスタチン(zinostatin)、ゾルビシン(zorubicin); 代謝拮抗剤、例えばメトトレキセート及び5-フルオロウラシル(5-FU); 葉酸アナログ、例えばデノプテリン(denopterin)、メトトレキセート、ブテロブテリン(pteropterin)、トリメトレキセート(trimetrexate); プリンアナログ、例えばフルダラビン(fludarabine)、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン; ピリミジ

20

30

40

50

ンアナログ、例えばアンシタビン、アザシチジン(azacitidine)、6-アザウリジン(azauridine)、カルモフル、シタラビン、ジデオキシリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン(enocitabine)、フロキシリジン(floxuridine)；アンドロゲン、例えばカルステロン、ドロモスタノロンプロピオナート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎剤、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸リブレニッシャー(replenisher)、例えばフロリン酸(frolinic acid)；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン(amsacrine)；ベストラブシル(bestrabucil)；ビサントレン(bisantrene)；エダトラキセート(edatraxate)；デフォファミン(defofamine)；デメコルシン(demecolcine)；ジアジコン(diaziquone)；エルフォルニチン(el fornithine)；酢酸エリプチニウム(elliptinium)；エトグルシド(etoglucid)；硝酸ガリウム；ヒドロキシリ尿素；レンチナン；ロニダミン(lonidamine)；メイタンシノイド(maytansinoid)、例えばメイタンシン(maytansine)及びアンサミトシン(ansamitocine)；ミトグアゾン(mitoguazone)；ミトキサントロン；モピダモール(mopidamol)；ニトラクリン(nitracrine)；ペントスタチン；フェナメット(phena met)；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K(登録商標)多糖複合体(JHS Natural Products, Eugene, OR)；ラゾキサン(razoxane)；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム(spirogermanium)；テニュアゾン酸(tenuazonic acid)；トリアジコン(triazi quone)；2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン類(特にT-2毒素、ベラクリン(veral curin)A、ロリジン(roridine)A及びアンガイジン(anguidine))；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン(mannomustine)；ミトブロニトール；ミトラクトール(mitolactol)；ピポブロマン(pipobroman)；ガシトシン(gacytosine)；アラビノシド('A r a - C')；シクロホスファミド；チオテバ；タキソイド類、例えばTAXOL(登録商標)パクリタキセル(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、パクリタキセルのABRAXANE<sup>TM</sup>クレモフォー無添加アルブミン操作ナノ粒子製剤(American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois)、及びTAXOTERE(登録商標)ドキセタキセル(Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；クロランブシル；GEMZAR(登録商標)ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトブリン；メトトレキセート；プラチナアナログ、例えばシスプラチニン及びカルボプラチニン；ビンプラスチン；白金；エトポシド(V P - 1 6)；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；NAVELBINE(登録商標)ビノレルビン；ノバントロン(novantrone)；テニポシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノブテリン；キセローダ；イバンドロナート(ibandronate)；C P T - 1 1；トポイソメラーゼ阻害剤R F S 2 0 0 0；ジフルオロメチロールニチン(D M F O)；レチノイン酸などのレチノイド；カペシタビン；及び上述したものの何れかの薬学的に許容可能な塩、酸又は誘導体を含む。

### 【0132】

またこの定義に含まれるのは、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように働く抗ホルモン剤、例えばタモキシフェン(NOLVADEX(登録商標)タモキシフェンを含む)、ラロキシフェン(raloxifene)、ドロロキシフェン(droloxifene)、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン(trioxifene)、ケオキシフェン(keoxifene)、L Y 1 1 7 0 1 8、オナプリストーン(onapristone)、及びFARESTONトレミフェンを含む抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調節因子(S E R M)；例えば4(5)-イミダゾール類、アミノグルテチミド、MEGASE(登録商標)メゲストール酢酸、AROMASIN(登録商標)エキセメスタン(exemestane)、フォルメスタン、ファドロゾール、RIVISOR(登録商標)ボロゾール、F E M A R A(登録商標)レトロゾール、及びARIMIDEX(登録商標)アナストロゾールなどの、副腎のエストロゲン産物を制御する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼインヒター；及び抗アンドロゲン類、例えばフルタミド(flutamide)、ニルタミド(nilutamide)、ビカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン；並びにトロキサシタビン(1,3-ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ)；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常な細胞増殖に関するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えばP K C - 、R a f 及びH-R a s；ワクチン、例えば遺伝子療法ワクチン、例えばALLOVECT

10

20

30

40

50

IN(登録商標)ワクチン、LEUVECTIN(登録商標)ワクチン、及びVAXID(登録商標)ワクチン；PROLEUKIN(登録商標)r IL-2；LURTOTECAN(登録商標)トポイソメラーゼ1インヒビター；ABARELIX(登録商標)r m RH；及び上記のものの製薬的に許容可能な塩、酸又は誘導体を含む。

## 【0133】

「サイトカイン」なる用語は、一つの細胞集団から放出されるタンパク質であって、他の細胞に対して細胞間メディエータとして作用するものの包括的な用語である。このようなサイトカインの例は、リンホカイン、モノカイン；IL-1、IL-1a、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12、IL-15等のインターロイキン(IL)、腫瘍壊死因子、例えばTNF- 又はTNF-、及びLIF及びキットリガンド(KL)を含む他のポリペプチド因子である。ここで使用される場合、サイトカインなる用語は天然源由来あるいは組換え細胞培養物由来のタンパク質及び天然配列サイトカインの生物学的に活性な等価物、例えば合成して産生された小分子体及び製薬的に受容可能な誘導体及びその塩を含む。10

## 【0134】

「ホルモン」なる用語は通常管を有する腺性器官によって分泌されるポリペプチドホルモンを意味する。ホルモンに含まれるものは、例えば、成長ホルモン、例えばヒト成長ホルモン、N-メチオニルヒト成長ホルモン、及びウシ成長ホルモン；副甲状腺ホルモン；チロキシン；インスリン；プロインスリン；リラクシン；プロリラクシン；卵胞刺激ホルモン(FSH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、及び黄体形成ホルモン(LH)のような糖タンパク質ホルモン；プロラクチン、胎盤ラクトゲン、マウス性腺刺激ホルモン関連ペプチド；インヒビン；アクチビン；ミュラー阻害物質；及びトロンボポエチンである。ここで使用される場合、ホルモンなる用語は、天然源由来又は組換え細胞培養由来のタンパク質及び天然配列ホルモンの生物学的に活性な均等物、例えば合成的に産生される小分子体及びその薬学的に許容可能な誘導体及び塩を含む。20

## 【0135】

「増殖因子」なる用語は増殖を促進するタンパク質を意味し、例えば、肝増殖因子；線維芽細胞増殖因子；血管内皮増殖因子；神経増殖因子、例えばNGF-；血小板由来増殖因子；トランスフォーミング増殖因子(TGF)、例えばTGF- 及びTGF-；インスリン様増殖因子-I及び-II；エリスロポエチン(EPO)；骨誘導因子；インターフェロン、例えばインターフェロン-、-、及び-；及びコロニー刺激因子(CSF)、例えばマクロファージ-CSF(M-CSF)、顆粒球-マクロファージ-CSF(GM-CSF)及び顆粒球-CSF(G-CSF)などがある。ここで使用される場合、増殖因子なる用語は、天然源由来あるいは組換え細胞培養物由来のタンパク質及び天然配列増殖因子の生物学的に活性な均等物、例えば合成して産生された小分子体及びその薬学的に許容可能な誘導体及び塩を含む。30

## 【0136】

「インテグリン」なる用語は、細胞の細胞外基質への結合と応答の両方をさせるレセプタータンパク質であり、創傷治癒、細胞分化、腫瘍細胞のホーミング及びアポトーシスなどの様々な細胞性機能に関与するものを表す。これらは細胞-細胞外基質及び細胞間相互作用に関する細胞接着レセプターの大きなファミリーの一部である。機能的なインテグリンは、非共有的に結合している 及び と呼ばれる2つの膜貫通性糖タンパク質サブユニットからなる。 サブユニットにおけるように、 サブユニットは全て互いに幾らかの相同性がある。レセプターは常に一つの 鎖と一つの 鎖を含む。例は、 6 1、 3

1、 7 1、 LFA-1、 4 インテグリン等である。ここで使用される場合、インテグリンなる用語は、天然源由来あるいは組換え細胞培養物由来のタンパク質及び天然配列インテグリンの生物学的に活性な均等物、例えば合成して産生された小分子体及びその薬学的に許容可能な誘導体及び塩を含む。40

## 【0137】

ここでの「インテグリンアンタゴニスト又は抗体」の例は、LFA-1 抗体、例えばジ

エネンテックから市販されているエファリズマブ(RAPTIVA(登録商標))；Biogen Idec/Elan Pharmaceuticals, Inc.から入手可能なナタリズマブ(TYSABRI(登録商標))のような4インテグリン抗体；ジアザ環状フェニルアラニン誘導体(国際公開第2003/89410号)；フェニルアラニン誘導体(国際公開第2003/70709号、国際公開第2002/28830号、国際公開第2002/16329号及び国際公開第2003/53926号)；フェニルプロピオン酸誘導体(国際公開第2003/10135号)；エナミン誘導体(国際公開第2001/79173号)；プロパン酸誘導体(国際公開第2000/37444号)；アルカン酸誘導体(国際公開第2000/32575号)；置換フェニル誘導体(米国特許第6677339号及び同第6348463号)；芳香族アミン誘導体(米国特許第6369229号)；及びADAMディスインテグリンドメインポリペプチド(米国特許出願公開第2002/0042368号)、<sup>10</sup>3インテグリンに対する抗体(欧州特許出願公開第633945号)；アザ架橋二環式アミノ酸誘導体(国際公開第2002/02556号)等を含む。

#### 【0138】

ここでの目的に対して、「腫瘍壊死因子(TNF-)」とは、Pennica等, *Nature*, 312:721 (1984)又はAggarwal等, *JBC*, 260:2345 (1985)に記載のアミノ酸配列を含有するヒトTNF分子を意味する。

#### 【0139】

ここでの「TNFインヒビター」は、一般的にはTNFへの結合とその活性を中和することを通じてTNFの生物学的活性をある程度阻害する薬剤である。ここで考慮されるTNFインヒビターの例は、エタネルセプト(ENBREL(登録商標))、インフリキシマブ(REMICADE(登録商標))及びアダリムマブ(HUMIRA<sup>TM</sup>)である。<sup>20</sup>

#### 【0140】

「疾患変更性抗リウマチ剤」又は「DMARD」の例には、ヒドロキシクロロキノン、スルファサラジン、メトトレキセート、レフルノミド、エタネルセプト、インフリキシマブ(プラス経口及び皮下用メトトレキセート)、アザチオプリン、D-ペニシラミン、ゴールド(経口)、ゴールド(筋肉内)、ミノサイクリン、シクロスボリン、ブドウ球菌プロテインA免疫吸着で、その塩及び誘導体を含むものなどがある。

#### 【0141】

「非ステロイド系抗炎症薬」又は「NSAID」の例は、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、スリンダク、トルメチンで、その塩及び誘導体を含むものなどである。<sup>30</sup>

#### 【0142】

「副腎皮質ステロイド」は、天然に生じる副腎皮質ステロイドの効果を模倣するかあるいは増強するステロイドの一般的な化学構造を有する数種の合成又は天然に生じる物質の何か一つを指す。合成副腎皮質ステロイドの例は、プレドニゾン、プレドニゾロン(メチルプレドニゾロンを含む)、デキサメタゾン、グルココルチコイド及びベタメタゾンを含む。

#### 【0143】

「パッケージ挿入物」は、效能、用途、服用量、投与、配合禁忌、パッケージされている製品と併用される他の治療薬、及び/又はそのような治療薬の使用に関する警告等についての情報を含む、治療薬の商業的包装に慣習的に含められる指示書を指すために使用される。<sup>40</sup>

「ラベル」はここではバイアルのような容器及びパッケージ挿入物を含む薬学的製剤の商業的パッケージ、並びに他のタイプのパッケージに常套的に含められる情報を指すためにここで使用される。

#### 【0144】

ここでの値又はパラメータの「約」という言及は、その値又はパラメータ自体に対する変動を含み(また記述)する。例えば、「約X」という記載は「X」の記述を含む。

ここで使用される場合及び添付の特許請求の範囲では、単数形「a」、「又は(or)」及

10

20

30

40

50

び「その(the)」は、文脈が明らかに他の意味を示していない限り、複数の参照対象を含む。ここに記載された発明の態様及び変形例は、態様及び変形例「からなる」及び／又は「から本質的になる」ことを含む。

#### 【0145】

##### I I . 治療方法

本発明は、患者における進行型多発性硬化症を治療する方法であって、有効量の抗CD20抗体を患者に投与することを含む方法を提供する。

#### 【0146】

幾つかの実施態様では、本発明は、有効量の抗CD20抗体を患者に投与することを含む患者における進行型多発性硬化症を治療する方法であって、治療が、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MSSS)からなる群から選択される一又は複数の特性を有する患者に基づく方法を提供する。10

#### 【0147】

幾つかの実施態様では、本発明は、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MSSS)からなる群から選択される一又は複数の特性を有することが患者に見いだされた場合の患者における進行型多発性硬化症を治療する方法であって、治療が有効量の抗CD20抗体を患者に投与することを含む方法を提供する。20

#### 【0148】

幾つかの実施態様では、本発明は、患者に有効量の抗CD20抗体を投与することを含む患者における進行型多発性硬化症の治療方法であって、該患者が治療開始時に、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MSSS)からなる群から選択される一又は複数の特性を有し、年齢、ガドリニウム染色病変、治療開始前の2年にわたるEDSSの増加、MSSS、又はその組合せが、患者が抗CD20抗体での治療に応答することを示す方法を提供する。30

#### 【0149】

幾つかの実施態様では、本発明は、進行型多発性硬化症の治療方法であって、(a)(i)約55歳未満の年齢、(ii)一又は複数のガドリニウム染色病変、(iii)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(iv)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MSSS)からなる群から選択される一又は複数の特性を有する患者を選択し；(b)このようにして選択された患者に有効量の抗CD20抗体を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0150】

幾つかの実施態様では、本発明は、患者に有効量の抗CD20抗体を投与することを含む患者における進行型多発性硬化症の治療方法を提供し、ここで、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MSSS)からなる群から選択される一又は複数の特性が、治療を受ける患者を選択するための基礎として使用され、ここで、該治療が有効量の抗CD20抗体を患者に投与することを含む。40

#### 【0151】

本発明は、患者における多発性硬化症の治療方法において、有効量のオクレリズマブを患者に投与して、約0.3から約4.0グラムの間の初期のオクレリズマブ暴露と、続く約0.3から約4.0グラムの間の第二のオクレリズマブ暴露をもたらすことを含み、第二の暴露が、初期の暴露から約16から60週までにはもたらされず、オクレリズマブの50

各暴露は、オクレリズマブの一又は二の用量として患者にもたらされる方法を更に提供する。幾つかの実施態様では、初期のオクレリズマブ暴露は約0.6グラムである。幾つかの実施態様では、第二のオクレリズマブ暴露は約0.6グラムである。幾つかの実施態様では、オクレリズマブ暴露の一又は複数がオクレリズマブの一投与量として患者にもたらされる。幾つかの実施態様では、オクレリズマブ暴露の一又は複数がオクレリズマブの二用量として患者にもたらされる。幾つかの実施態様では、オクレリズマブの二用量は約0.3グラムのオクレリズマブを含む。

#### 【0152】

本発明は、抗CD20抗体治療に対する進行型多発性硬化症の患者の応答性を評価し、及び／又は予測する方法をまた提供する。

#### 【0153】

幾つかの実施態様では、本発明は、進行型多発性硬化症の患者が抗CD20抗体での治療に応答するかどうかを評価する方法であって、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MS5S)からなる群から選択される一又は複数の特性を評価することを含み、患者における該特性の一又は複数が、患者が該治療に対して応答性であることを示す方法を提供する。

#### 【0154】

幾つかの実施態様では、本発明は、進行型多発性硬化症の患者が抗CD20抗体での治療に応答するかどうかを評価する方法であって、(a)(i)約55歳未満の年齢、(ii)一又は複数のガドリニウム染色病変、(iii)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(iv)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MS5S)からなる群から選択される一又は複数の特性を評価し；(b)患者が該治療に応答性であることを決定するためのアルゴリズムを実行し；(c)試験されている患者に特異的な結果を記録することを含む方法を提供する。

#### 【0155】

幾つかの実施態様では、本発明は、患者における進行型多発性硬化症を治療する方法であって、(a)(i)約55歳未満の年齢、(ii)一又は複数のガドリニウム染色病変、(iii)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(iv)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MS5S)からなる群から選択される一又は複数の特性を評価し、ここで、患者が、(i)約55歳未満の年齢、(ii)一又は複数のガドリニウム染色病変、(iii)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(iv)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MS5S)からなる群から選択される一又は複数の特性を有する患者に基づく治療に対して選択され；(b)該選択された患者に有効量の抗CD20抗体を投与することによって該選択された患者を治療することを含む方法を提供する。

#### 【0156】

幾つかの実施態様では、本発明は、進行型多発性硬化症の患者及び／又は患者集団のための治療法を選択する方法であって、(a)(i)約55歳未満の年齢、(ii)一又は複数のガドリニウム染色病変、(iii)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(iv)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MS5S)からなる群から選択される一又は複数の特性を評価し；(b)患者又は患者集団が、(i)約55歳未満の年齢、(ii)一又は複数のガドリニウム染色病変、(iii)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(iv)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MS5S)からなる群から選択される一又は複数の特性を有

10

20

30

40

50

するならば治療に対して抗 C D 2 0 抗体を選択することを含む方法を提供する。

【 0 1 5 7 】

幾つかの実施態様では、本発明は、進行型多発性硬化症の患者が抗 C D 2 0 抗体に応答するかどうかを予測する方法であって、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )からなる群から選択される一又は複数の特性を評価することを含み、それによって、年齢、ガドリニウム染色病変、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の増加、M S S S 、又はその組合せが、患者が抗 C D 2 0 抗体に応答することを示す方法を提供する。

10

【 0 1 5 8 】

幾つかの実施態様では、本発明は、抗 C D 2 0 抗体治療に応答する可能性のある進行型多発性硬化症の患者を同定する方法であって、( a )( i ) 約 5 5 歳未満の年齢、( i i ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( i i i ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( i v ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )からなる群から選択される一又は複数の特性を評価し；( b )( i ) 約 5 5 歳未満の年齢、( i i ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( i i i ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( i v ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )からなる群から選択される一又は複数の特性を有する患者を同定することを含む方法を提供する。

20

【 0 1 5 9 】

ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者は、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、及び( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加からなる群から選択される一又は複数の特性を有している。

30

【 0 1 6 0 】

ここに記載された応答性を評価し及び／又は予測する方法の何れかの幾つかの実施態様では、方法は患者にアドバイスをすることを更に含む。

30

【 0 1 6 1 】

ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者は、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、及び( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )からなる群から選択される一又は複数の特性を有している。ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者は、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、及び( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )からなる群から選択される二つの特性を有している。幾つかの実施態様では、患者は、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、及び( c ) 治療開始前の 2 年にわたる E D S S において少なくとも約 1 ポイントの増加からなる群から選択される三つの特性を有している。幾つかの実施態様では、患者は、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、及び( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )を有している。

40

【 0 1 6 2 】

ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つか

50

の実施態様では、進行型多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は進行性再発性多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は治療開始の際は再発寛解型多発性硬化症と診断されていない。

#### 【0163】

ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、試料中に炎症のエビデンスを更に有している。炎症のエビデンスは、炎症の一又は複数の徵候を評価することによって示される。試料は炎症を評価するのに適した試料でありうる。幾つかの実施態様では、試料は組織又は体液である。幾つかの実施態様では、体液試料は脳脊髄液試料である。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスは、上昇したIgGインデックスによって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスは、等電点電気泳動によって検出されるIgGオリゴクローナルバンドによって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスはMRIによって検出される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスは、Gd亢進病変又はT2病変の存在によって検出される。炎症のエビデンスを評価する他の方法は当該分野で知られている。

10

#### 【0164】

ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、ある期間にわたるEDSSの変化によって特徴付けられる。幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、抗CD20抗体での治療を開始する前の2年にわたるEDSSの少なくとも約1ポイント、1.25ポイント、1.5ポイント、1.75ポイント、2ポイント、2.25ポイント、2.5ポイント、2.75ポイント、又は3ポイントの何れかの増加によって特徴付けられる。幾つかの実施態様では、EDSSの増加は、治療開始前の2年にわたるEDSSの少なくとも約1.5ポイントの増加である。幾つかの実施態様では、治療開始前の2年にわたるEDSSの増加は再発に起因するものではない。幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、約5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年、13年、14年、15年、16年、17年、18年、19年、又は20年の何れか未満の間に約5.0を越えるEDSSを有していたことによって特徴付けられる。幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、約15年末満の間に約5.0を越えるEDSSを有していたことによって特徴付けられる。幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、約5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年、13年、14年、又は15年の何れか未満の間に約5.0以下のEDSSを有していたことによって特徴付けられる。幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、約10年末満の間に約5.0以下のEDSSを有していたことによって特徴付けられる。

20

#### 【0165】

ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、約1.5ポイントから7ポイント、1.5ポイントから6.5ポイント、2ポイントから6.5ポイント、又は3ポイントから6.5ポイントの何れかの間のEDSSを有していることによって特徴付けられる。幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、約3.0から約6.5の間の治療開始時のEDSSを有していることによって特徴付けられる。

30

#### 【0166】

ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、約6、7、8、又は9の何れかよりも多いMSSSを有していることによって特徴付けられる。ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、約9よりも多いMSSSを有していることによって特徴付けられる。

40

#### 【0167】

ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つか

50

の実施態様では、患者及び／又は患者集団は、治療開始前の2年以内に二回以上の再発を有することによって更に特徴付けられる。幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、治療開始前の2年以内に2回の再発、3回の再発、4回の再発、又は5回の再発の何れかを有することによって更に特徴付けられる。

#### 【0168】

ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は年齢によって特徴付けられる。幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は、約55歳、54歳、53歳、52歳、51歳、又は50歳の何れか未満の年齢を有することによって特徴付けられる。幾つかの実施態様では、患者及び／又は患者集団は約51歳未満の年齢を有することによって特徴付けられる。10

。

#### 【0169】

ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つかの実施態様では、治療は確認された疾患無増悪期間を減少させる。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、約4週、8週、12週、16週、20週、24週、28週、又は32週の何れかの間、維持されるEDSSの増加である。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、12週間維持されるEDSSの増加である。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、24週間維持されるEDSSの増加である。

#### 【0170】

ここに記載された治療し、応答性を評価し、及び／又は予測する方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗CD20抗体は、a)配列番号：10、配列番号：11、及び配列番号：12を含む重鎖可変領域と、b)配列番号：4、配列番号：5、及び配列番号：6を含む軽鎖可変領域とを含む。ここに記載された方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗CD20抗体はオクレリズマブである。ここに記載された方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗CD20抗体はリツキシマブである。ここに記載された方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗CD20抗体はオファツムマブである。ここに記載された方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗CD20抗体はTRU-015又はSBI-087である。ここに記載された方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗CD20抗体はGA101である。ここに記載された方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗CD20抗体はhA20である。20

#### 【0171】

ここに記載された方法は、ここに記載された実施態様の任意の組合せを包含しうる。例えば、該方法は、患者が(a)約55歳未満の年齢と(b)一又は複数のガドリニウム染色病変を有する治療及び評価及び／又は予測方法を含む。

#### 【0172】

##### I I I . 用量

ここに記載された方法又は製造品の何れかの幾つかの実施態様によれば、該方法又は指示書は、有効量の抗CD20抗体を多発性硬化症患者に投与することを含み、約0.3から約4グラム(好ましくは約0.3から約1.5グラム、例えば約0.6グラム又は約1.0グラム)の初期の抗体暴露と、続く約0.3から約4グラム(好ましくは約0.3から約1.5グラム、例えば約0.6グラム又は約1.0グラム)の第二の抗体暴露をもたらし、該第二の抗体暴露が、初期の抗体暴露から約16から約60週までにはもたらされない。本発明の目的に対して、第二の抗体暴露は、最初の抗体暴露後の抗CD20抗体で患者を治療する次の機会であり、最初の暴露と第二の暴露との間に介在する抗CD20抗体治療又は暴露はない。幾つかの実施態様では、初期の抗体暴露及び／又は第二抗体暴露は、約0.3グラム、0.4グラム、0.5グラム、0.6グラム、0.7グラム、0.8グラム、0.9グラム、又は1.0グラムの何れかである。40

#### 【0173】

初期及び第二又は続く抗体暴露間の間隔は、初期抗体暴露の第一又は第二用量の何れかから測定することができるが、幾つかの実施態様では、初期の抗体暴露の第一用量から測

10

20

30

40

50

定できる。

【0174】

幾つかの実施態様では、抗体暴露はおよそ24週又は6ヶ月離れており、又はおよそ48週又は12ヶ月離れている。

【0175】

一実施態様では、第二抗体暴露は、最初の暴露から約20から約30週までもたらされず、場合によっては約0.3から約4グラム（好ましくは約0.3から約1.5グラム）の第三の抗体暴露が続き、第三の暴露は、最初の暴露から約40から60週（好ましくは約46から54週）までは投与されず、ついで、幾つかの実施態様では、最初の暴露から少なくとも約70-75週までは更なる抗体暴露はもたらされない。幾つかの実施態様では、第三の抗体暴露は約0.3グラム、0.4グラム、0.5グラム、0.6グラム、0.7グラム、0.8グラム、0.9グラム、又は1.0グラムの何れかである。

10

【0176】

他の実施態様では、第二抗体暴露は、最初の暴露から約46から60週まではもたらされず、次の抗体暴露は、あるならば、先の抗体暴露から約46から60週まではもたらされない。

【0177】

ここでの抗体暴露の何れか一又は複数が、抗体の単一用量として、又は抗体の別個の二用量として（つまり、第一及び第二用量を構成）患者にもたらされうる。各抗体暴露に用いられる特定数の用量（一又は二）は、例えば治療されるMSのタイプ、用いられた抗体のタイプ、第二の医薬がまたどのタイプが用いられるかどうか、及び投与の方法と頻度に依存する。別個の二用量が投与される場合、第二の用量が、好ましくは、最初の用量が投与されたときから約3から17日、より好ましくは約6から16日、最も好ましくは約13から16日で投与される。幾つかの実施態様では、別個の二用量が投与される場合、第二用量は約14日である。別個の二用量が投与される場合、抗体の第一及び第二用量は好ましくは約0.3から1.5グラム、より好ましくは約0.3から約1.0グラムである。幾つかの実施態様では、別個の二用量が投与される場合、抗体の第一及び第二用量は約0.3グラム、0.4グラム、0.5グラム、又は0.6グラムの何れかである。幾つかの実施態様では、最初のオクレリズマブ暴露はオクレリズマブの第一用量及び第二用量を含み、ここで、オクレリズマブの第一用量及び第二用量は約0.3グラムである。幾つかの実施態様では、第二オクレリズマブ暴露は、オクレリズマブの単一用量を含み、ここで、オクレリズマブの単一用量は0.6グラムである。

20

【0178】

一実施態様では、患者には抗体の少なくとも約3、少なくとも約4、又は少なくとも約5の暴露、例えば約3から60暴露、より詳細には約3から40暴露、最も詳細には約3から30暴露がもたらされる。該方法の何れかの幾つかの実施態様では、該方法は約1から約3の続くオクレリズマブ暴露を提供することを更に含む。幾つかの実施態様では、そのような暴露は、およそ24週又は6ヶ月、又は48週又は12ヶ月の各々の間隔で投与される。一実施態様では、各抗体暴露は抗体の単一用量としてもたらされる。他の実施態様では、各抗体暴露は抗体の別個の二用量としてもたらされる。しかしながら、必ずしも全ての抗体暴露が単一用量として又は別個の二用量としてもたらされる必要はない。

30

【0179】

抗体はネイキッド抗体であり得、又は放射性化合物等の細胞傷害剤のような他の分子とコンジュゲートされうる。幾つかの実施態様では、抗体は、リツキシマブ、ヒト化2H7（例えば配列番号2及び8の可変ドメイン配列を含む）又は配列番号23及び24の可変ドメイン配列を含むヒト化2H7、又はhuMax-CD20(Genmab)である。幾つかの実施態様では、抗体はオクレリズマブ（例えば（a）配列番号：13のアミノ酸配列を含む軽鎖と（b）配列番号：14のアミノ酸配列を含む重鎖を含む）である。

40

【0180】

一実施態様では、患者は、多発性硬化症を治療するために免疫抑制剤のような薬剤で過

50

去には決して治療されておらず、及び／又はB細胞表面マーカーに対する抗体で過去には決して治療されていない（例えばCD20抗体で過去には決して治療されていない）。

#### 【0181】

抗体は、非経口、局所、皮下、腹腔内、肺内、鼻内、及び／又は病変内投与を含む任意の適切な手段によって投与される。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与を含む。くも膜下腔内投与もまた考えられる（例えばCD20抗体のくも膜下腔内送達に関する米国特許出願公開第2002/0009444号、Grillo-Lopez, Aを参照）。また、抗体は、例えば減少用量の抗体を用いて、パルス注入によって適切に投与されうる。幾つかの実施態様では、投薬は、静脈内、皮下的又はくも膜下腔内に投与される。幾つかの実施態様では、投薬は静脈内注入によって与えられる。

10

#### 【0182】

CD20抗体は多発性硬化症を治療するために患者に投与される唯一の薬剤でありうるが、場合によっては第二の医薬、例えば細胞傷害剤、化学療法剤、免疫抑制剤、サイトカイン、サイトカインアンタゴニスト又は抗体、増殖因子、ホルモン、インテグリン、インテグリンアンタゴニスト又は抗体（例えばLFA-1抗体、例えばジェネンティックから市販されているエファリズマブ(RAPTIVA(登録商標))、又はBiogen Idec/Elan Pharmaceuticals, Inc.から入手可能なナタリズマブ(TYSABRI(登録商標))のような4インテグリン抗体を、B細胞表面マーカーに結合する抗体（例えばCD20抗体）と共に投与することができる。

20

#### 【0183】

併用療法の幾つかの実施態様では、抗体が、インターフェロンクラス薬剤、例えばIFN-1a (REBIF(登録商標)及びAVONEX(登録商標))又はIFN-1b (BETASERON(登録商標))；酢酸グラチラマー(COPAXONE(登録商標))のようなオリゴペプチド；ミトキサントロン(NOVANTRONE(登録商標))、メトトレキセート、シクロホスファミド、クロラムブシル、アザチオプリンのような細胞傷害剤；静脈内免疫グロブリン（グロブリン）；リンパ球枯渇療法（例えばミトキサントロン、シクロホスファミド、CAMPATH、抗CD4、クラドリビン、全身照射法、骨髄移植）；全身コルチコステロイド治療を含む副腎皮質ステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、又はグルコルチコイド）；非リンパ球枯渇性免疫抑制療法（例えばミコフェノール酸モフェチル(MMF)又はシクロスボリン）；「スタチン」クラスのコレステロール低下剤、セリバスタチン(BAYCOL(登録商標))、フルバスタチン(LESCOL(登録商標))、アトルバスタチン(LIPITOR(登録商標))、ロバスタチン(MEVACOR(登録商標))、プラバスタチン(PRAVACHOL(登録商標))、シンバスタチン(ZOCOR(登録商標))；エストラジオール；テストステロン（場合によっては高用量で；Stuve等Neurology 8:290-301(2002)）；ホルモン補充療法；MSの二次性又は関連する症状（例えば、痙攣、失調症、疼痛、疲労）の治療、TNFインヒビター；疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)；非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)；血漿分離交換法；レボチロキシン；シクロスボリンA；ソマタスタチン(somatostatin)アナログ；サイトカイン又はサイトカインレセプターアンタゴニスト；抗代謝産物；免疫抑制剤；リハビリ手術；放射性ヨード；甲状腺除去；他のB細胞表面アンタゴニスト／抗体などと組み合わせられる。

30

#### 【0184】

第二医薬は、CD20抗体の初期暴露及び／又は後の暴露と共に投与され、このような併用投与は、別個の製剤又は単一の薬学的製剤を使用する同時投与、及び何れかの順の連續投与で、好ましくは双方の（又は全ての）活性剤が同時にその生物学的活性を奏する期間があるものを含む。

40

#### 【0185】

患者への抗体の投与とは別に、本出願は遺伝子療法により抗体の投与を考慮する。抗体をコードする核酸のそのような投与は、抗体の「有効量」を投与する表現に包含される。例えば、細胞内抗体を産生させるための遺伝子療法の使用に関しては1996年3月14

50

日に公開の国際公開第96/07321号を参照のこと。

【0186】

患者の細胞中に核酸（場合によってはベクターに含まれる）を導入するために二つの主要なアプローチ法がある；インビボとエキソビボである。インビボ送達では、患者の通常は核酸が必要とされる部位に直接的に核酸が注入される。エキソビボ治療では、患者の細胞が取り除かれ、核酸がこれらの単離細胞中に導入され、改変された細胞が患者に、直接的に又は例えば患者に移植される多孔性膜内に封入されて、投与される（例えば米国特許第4892538号及び同第5283187号を参照）。生細胞中に核酸を導入するため10に利用できる様々な技術がある。該技術は、核酸がインビトロで培養された細胞中に移されるか、意図される宿主の細胞にインビボで移されるかに応じて、変わる。インビトロで哺乳動物細胞中に核酸を移送するのに適した技術は、リポソーム、電気穿孔法、マイクロインジェクション法、細胞融合、D E A E -デキストラン、リン酸カルシウム沈降法等の使用を含む。遺伝子のエキソビボ送達のために一般的に使用されるベクターはレトロウイルスである。

【0187】

幾つかの実施態様では、インビボ核酸移送技術は、ウイルスベクター（例えばアデノウイルス、単純ヘルペスⅠウイルス、又はアデノ随伴ウイルス）及び脂質ベースシステム（遺伝子の脂質媒介移送に有用な脂質は例えばDOTMA、DOPPE及びDC-Cholである）を用いたトランスフェクションを含む。ある状況では、核酸源に標的細胞を標的とする薬剤、例えば細胞表面膜タンパク質又は標的細胞に特異的な抗体、標的細胞上のレセプターのリガンド等を提供することが望ましい。リポソームが用いられる場合、エンドサイトーシスに関連する細胞表面膜タンパク質に結合するタンパク質をターゲティングのために、及び／又は取り込みを容易にするために使用することができ、例えば特定の細胞タイプに対して向性のカプシドタンパク質又はその断片、サイクリング中に内部移行を受けるタンパク質のための抗体、及び細胞内局在化を標的とし細胞内半減期を亢進させるタンパク質である。レセプター媒介エンドサイトーシスの技術は例えばWu等, J. Biol. Chem. 262:4429-4432 (1987)；及びWagner等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:3410-3414 (1990)に記載されている。現在知られている遺伝子マーキング及び遺伝子療法プロトコルの概説については、Anderson等, Science 256:808-813 (1992)を参照のこと。また国際公開第93/25673号及びそこに引用されている文献を参照のこと。20

【0188】

I V . 抗体及びその生産

本発明の方法及び製造品は、B細胞表面マーカーに結合する抗体、特にCD20に結合するものを使用し又は導入する。従って、そのような抗体を产生する方法をここに記載する。

抗体の生産又はそのスクリーニングに使用されるB細胞表面マーカーは、マーカー又は例えば所望のエピトープを含むその部分の可溶型でありうる。あるいは、又は加えて、その細胞表面にマーカーを発現する細胞を、抗体を產生し、又はスクリーニングするために使用することができる。抗体を產生させるのに有用なB細胞表面マーカーの他の形態は当業者には明らかであろう。30

【0189】

本発明において使用される抗体の产生のための例示的な技術について以下に説明する。

【0190】

( i ) ポリクローナル抗体

ポリクローナル抗体は、好ましくは、関連する抗原とアジュバントを複数回皮下(s.c.)又は腹腔内(i.p.)注射することにより動物において產生される。免疫化される種において免疫原性であるタンパク質、例えばキーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシサイログロブリン、又は大豆トリプシンインヒビターに関連抗原を、二官能性又は誘導体形成剤、例えばマレイミドベンゾイルスルホスクシンイミドエステル(システイン残基による結合)、N-ヒドロキシスクシンイミド(リジン残基による)、グルタルアルデヒ

10

20

30

40

50

ド、無水コハク酸、 $\text{SOC}_1\text{C}_2$ 、又は $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ が異なったアルキル基である $\text{R}^1\text{N}=\text{C}=\text{N}\text{R}$ により結合させることが有用でありうる。

#### 【0191】

動物を、例えばタンパク質又はコンジュゲート $100\text{ }\mu\text{g}$ 又は $5\text{ }\mu\text{g}$ (それぞれウサギ又はマウスの場合)を完全フロイントアジュvant<sup>ト</sup>3体積と併せ、この溶液を複数部位に皮内注射することによって、抗原、免疫原性コンジュゲート、又は誘導体に対して免疫化する。1ヶ月後、動物を、完全フロイントアジュvant<sup>ト</sup>に入れた元の量の $1/5$ ないし $1/10$ のペプチド又はコンジュゲートを用いて複数部位に皮下注射することにより、追加免疫する。7ないし14日後に動物を採血し、抗体価について血清を検定する。動物は、力価がプラトーに達するまで追加免疫する。幾つかの実施態様では、動物は、同じ抗原のコンジュゲートであるが、異なったタンパク質にコンジュゲートさせた、及び/又は異なった架橋剤によってコンジュゲートさせたコンジュゲートで追加免疫する。コンジュゲートはまたタンパク融合体として組換え細胞培養中で作製することもできる。また、ミョウバンのような凝集化剤が、免疫反応の増強のために好適に使用される。10

#### 【0192】

##### (i) モノクローナル抗体

モノクローナル抗体は、実質的に均一な抗体の集団から得られる、すなわち、その集団を構成する個々の抗体が、モノクローナル抗体の生産中に生じ、一般には少量で存在する可能な変異体を除いて、同一であり、及び/又は同じエピトープに結合する。よって、「モノクローナル」との修飾語は、離散した又はポリクローナル抗体の混合物ではないという抗体の性質を示す。20

#### 【0193】

モノクローナル抗体は、Kohler等, *Nature*, 256:495 (1975)により最初に記載されたハイブリドーマ法を用いて作製でき、又は組換えDNA法(米国特許第4816567号)によって作製することができる。

#### 【0194】

ハイブリドーマ法においては、マウス又はその他の適当な宿主動物、例えばハムスターをここに記載されるようにして免疫し、免疫化に用いられるタンパク質と特異的に結合する抗体を生産するか又は生産することのできるリンパ球を導き出す。別法として、リンパ球をインビトロで免疫することもできる。次に、リンパ球を、ポリエチレングリコールのような適当な融剤を用いてミエローマ細胞と融合させ、ハイブリドーマ細胞を形成する(Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, 590-103頁(Academic Press, 1986))。

#### 【0195】

このようにして調製されたハイブリドーマ細胞を、融合していない親のミエローマ細胞の増殖又は生存を阻害する一又は複数の物質を好ましくは含む適当な培地に蒔き、増殖させる。例えば、親のミエローマ細胞が酵素ヒポキサンチングアニジンホスホリボシリルトランスフェラーゼ(HGprt又はHprt)を欠失するならば、ハイブリドーマのための培地は、典型的には、HGprt欠失細胞の増殖を妨げる物質であるヒポキサンチン、アミノブテリン及びチミジンを含むであろう(HAT培地)。30

#### 【0196】

幾つかの実施態様では、ミエローマ細胞は、効率的に融合し、選択された抗体産生細胞による抗体の安定な高レベルの生産を支援し、HAT培地のような培地に対して感受性であるものである。これらの中でも、幾つかの実施態様では、ミエローマ株化細胞は、マウスミエローマ系、例えば、ソーク・インスティテュート・セル・ディストリビューション・センター、サンディエゴ、カリフォルニア、USAから入手し得るMOPC-21及びMPC-11マウス腫瘍、及びアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション、ロックビル、メリーランド、USAから入手し得るSP-2又はX63-Ag8-653細胞から誘導されたものである。ヒトミエローマ及びマウス-ヒトヘテロミエローマ株化細胞もまたヒトモノクローナル抗体の產生のために開示されている(Kozbor, *J.Immunol.*, 133:350

001 (1984) ; Brodeur等, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 51-63頁(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987))。

#### 【0197】

ハイブリドーマ細胞が増殖している培地を、抗原に対するモノクローナル抗体の產生についてアッセイする。幾つかの実施態様では、ハイブリドーマ細胞により產生されるモノクローナル抗体の結合特異性が、免疫沈降又はインビトロ結合検定、例えばラジオイムノアッセイ(RIA)又は酵素結合免疫吸着検定(ELISA)によって測定する。

モノクローナル抗体の結合親和性は、例えばMunson等, *Anal. Biochem.*, 107:220 (1980)のスキヤッチャード解析によって決定されうる。

#### 【0198】

所望の特異性、親和性、及び/又は活性の抗体を產生するハイブリドーマ細胞が確定された後、該クローンを限界希釈法によりサブクローニングし、標準的な方法により増殖させることができる(Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, 59-103頁(Academic Press, 1986))。この目的に対して好適な培地には、例えば、D-MEM又はRPMI-1640培地が含まれる。加えて、該ハイブリドーマ細胞は、動物において腹水腫瘍としてインビボで増殖させることができる。

10

#### 【0199】

サブクローンにより分泌されたモノクローナル抗体は、例えばプロテインA-セファロース、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析、又はアフィニティクロマトグラフィーのような常套的な免疫グロブリン精製法により、培地、腹水、又は血清から好適に分離される。

20

#### 【0200】

モノクローナル抗体をコードしているDNAは、常法を用いて(例えば、モノクローナル抗体の重鎖及び軽鎖をコードしている遺伝子に特異的に結合できるオリゴヌクレオチドプローブを用いることにより)直ぐに分離され配列決定される。幾つかの実施態様では、ハイブリドーマ細胞は、このようなDNAの供給源となる。ひとたび分離されたならば、DNAを発現ベクター中に入れ、ついでこれを、そうしないと免疫グロブリンタンパク質を產生しない大腸菌細胞、サルCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、又はミエローマ細胞のような宿主細胞中にトランスフェクトし、組換え宿主細胞中でモノクローナル抗体の合成を達成することができる。抗体をコードするDNAの細菌中の組換え発現に関する概説文献は、Skerra等, *Curr. Opinion in Immunol.*, 5:256-262 (1993)及びPluckthun, *Immunol. Revs.*, 130:151-188 (1992)を含む。

30

#### 【0201】

更なる実施態様では、抗体又は抗体断片は、McCafferty等, *Nature*, 348:552-554 (1990)に記載された技術を使用して作製される抗体ファージライブラリーから単離することができる。Clackson等, *Nature*, 352:624-628 (1991)及びMarks等, *J. Mol. Biol.*, 222:581-597 (1991)は、ファージライブラリーを使用するマウス及びヒト抗体のそれぞれの単離を記述している。次の刊行物は、鎖シャッフリングによる高親和性(nM範囲)ヒト抗体の生産(Marks等, *Bio/Technology*, 10:779-783 (1992))、並びに非常に大きいファージライブラリーを構築するための組合せの感染及びインビボ組換え(Waterhouse等, *Nuc. Acids. Res.*, 21:2265-2266 (1993))を記述している。よって、これらの技術はモノクローナル抗体の単離のための伝統的なモノクローナル抗体ハイブリドーマ技術の実行可能な代替法である。

40

#### 【0202】

DNAは、また例えばヒト重鎖及び軽鎖定常ドメインのコード化配列を相同的マウス配列に代えて置換することにより(米国特許第4816567号; Morrison等, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, USA, 81:6851 (1984))、又は免疫グロブリンコード配列に非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列の全部又は一部を共有結合させることによって、修飾できる。

#### 【0203】

典型的には、このような非免疫グロブリンポリペプチドは、抗体の定常ドメインに置換

50

され、又は抗体の1つの抗原結合部位の可変ドメインに置換されて、抗原に対する特異性を有する一つの抗原結合部位と異なる抗原に対する特異性を有するもう一つの抗原結合部位を含むキメラ二価抗体がつくり出される。

#### 【0204】

##### (i)ヒト化抗体

非ヒト抗体をヒト化する方法は従来からよく知られている。幾つかの実施態様では、ヒト化抗体には非ヒト由来の一又は複数のアミノ酸残基が導入されている。これら非ヒトアミノ酸残基は、しばしば、典型的には「移入」可変ドメインから得られる「移入」残基と呼ばれる。ヒト化は、本質的にはヒト抗体の該当する高頻度可変領域配列を置換することによりウィンターと共同研究者の方法(Jones等, *Nature*, 321:522-525 (1986); Riechman等, *Nature*, 332:323-327 (1988); Verhoeyen等, *Science*, 239:1534-1536(1988))を使用して実施することができる。従って、このような「ヒト化」抗体は、完全なヒト可変ドメインより実質的に少ない分が非ヒト種由来の対応する配列で置換されたキメラ抗体(米国特許第4 8 1 6 5 6 7号)である。実際には、ヒト化抗体は、典型的には幾らかの高頻度可変領域残基及び場合によっては幾らかのF R 残基が齧歯類抗体の類似部位からの残基によって置換されているヒト抗体である。

10

#### 【0205】

抗原性を低減するには、ヒト化抗体を生成する際に使用するヒトの軽重両方の可変ドメインの選択が非常に重要である。いわゆる「ベストフィット」法では、齧歯動物抗体の可変ドメインの配列を既知のヒト可変ドメイン配列のライブラリー全体に対してスクリーニングする。次に齧歯動物のものと最も近いヒト配列をヒト化抗体のヒトフレームワーク領域(F R)として受け入れる(Sims等, *J. Immunol.*, 151:2296 (1993); Chothia等, *J. Mol. Biol.*, 196:901(1987))。他の方法では、軽鎖又は重鎖の可変領域の特定のサブグループのヒト抗体全てのコンセンサス配列から誘導される特定のフレームワーク領域を使用する。同じフレームワークを幾つかの異なるヒト化抗体に使用できる(Carter等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); Presta等, *J. Immunol.*, 151:2623(1993))。

20

#### 【0206】

更に、抗体を、抗原に対する高親和性や他の好ましい生物学的性質を保持してヒト化することが重要である。この目標を達成するべく、方法の幾つかの実施態様では、親及びヒト化配列の三次元モデルを使用して、親配列及び様々な概念的ヒト化産物の分析工程を経てヒト化抗体を調製する。三次元免疫グロブリンモデルは一般的に入手可能であり、当業者にはよく知られている。選択された候補免疫グロブリン配列の推測三次元立体配座構造を図解し、表示するコンピュータプログラムが入手可能である。これら表示を調べることで、候補免疫グロブリン配列の機能における残基のありそうな役割の分析、すなわち候補免疫グロブリンの抗原との結合能力に影響を及ぼす残基の分析が可能になる。このようにして、例えば標的抗原に対する親和性が高まるといった、望ましい抗体特性が達成されるよう、F R 残基をレシピエント及び移入配列から選択し、組み合わせることができる。一般的に、高頻度可変領域残基は、直接的かつ最も実質的に抗原結合性に影響を及ぼしている。

30

#### 【0207】

幾つかの実施態様では、ヒト化抗CD20抗体はヒト化2H7抗体である。幾つかの実施態様では、ヒト化2H7抗体は、好ましくは次のCDR配列の1、2、3、4、5又は6を含む：

40

CDR L1配列 R A S S S V S Y X H、ここでXはM又はLであり(配列番号18)  
、例えば配列番号：4(図1A)、

配列番号：5のCDR L2配列(図1A)、

CDR L3配列 Q Q W X F N P P T、ここでXはS又はAであり(配列番号19)、  
例えば配列番号：6(図1A)、

配列番号：10のCDR H1配列(図1B)、

CDR H2配列 A I Y P G N G X T S Y N Q K F K G、ここでXはD又はAであり(

50

配列番号 20)、例えば配列番号：11(図1B)、及び

C D R H 3 配列 V V Y Y S X X Y W Y F D V、ここで6位のXはN、A、Y、W又はDであり、7位のXはS又はRであり(配列番号21)、例えば配列番号：12(図1B)。

#### 【0208】

上記のCDR配列は、一般にヒト可変軽鎖及び可変重鎖フレームワーク配列内、例えば実質的にヒト軽鎖サブグループI( $V_L$ 6I)のヒトコンセンサスFR残基、及び実質的にヒト重鎖サブグループII $I$ ( $V_H$ II $I$ )のヒトコンセンサスFR残基に存在する。また、国際公開第2004/056312号(Lowman等)を参照のこと。

#### 【0209】

幾つかの実施態様では、可変重鎖領域は、ヒトIgG鎖定常領域に結合され得、ここで、該領域は天然配列及び可変定常領域を含む、例えばIgG1又はIgG3でありうる。

#### 【0210】

幾つかの実施態様では、かかる抗体は、配列番号：8の可変重鎖ドメイン配列(図1Bに示される $v_{16}$ )を含み、場合によってはまた配列番号：2の可変軽鎖ドメイン配列(図1Aに示される $v_{16}$ )を含み、これは場合によっては位置56、100、及び/又は100aに一又は複数のアミノ酸置換、例えばD56A、N100A又はN100Y、及び/又はS100aRを可変重鎖ドメインに、位置32及び/又は92に一又は複数のアミノ酸置換、例えばM32L及び/又はS92Aを可変軽鎖ドメインに含む。幾つかの実施態様では、抗体は、配列番号13又は16の軽鎖アミノ酸配列と、配列番号14、15、17、22又は25の重鎖アミノ酸配列を含むインタクトな抗体である。幾つかの実施態様では、ヒト化2H7抗体はオクレリズマブ(Genentech)である。

#### 【0211】

実施態様では、ヒト化2H7は、可変軽鎖配列：

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S S S V S Y M H W Y Q Q K P G  
K A P K P L I Y A P S N L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E  
D F A T Y Y C Q Q W S F N P P T F G Q G T K V E I K R (配列番号：2)；

及び可変重鎖配列：

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G Y T F T S Y N M H W V R Q A  
P G K G L E W V G A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G R F T I S V D K S K N T L Y  
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R V V Y Y S N S Y W Y F D V W G Q G T L V T V  
S S (配列番号：8)

を含むインタクトな抗体又は抗体断片である。

#### 【0212】

幾つかの実施態様では、ヒト化2H7は、インタクトな抗体であり、幾つかの実施態様では、軽鎖アミノ酸配列：

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S S S V S Y M H W Y Q Q K P G  
K A P K P L I Y A P S N L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E  
D F A T Y Y C Q Q W S F N P P T F G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S  
D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E  
S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L  
S S P V T K S F N R G E C (配列番号：13)；

及び重鎖アミノ酸配列：

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G Y T F T S Y N M H W V R Q A  
P G K G L E W V G A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G R F T I S V D K S K N T L Y  
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R V V Y Y S N S Y W Y F D V W G Q G T L V T V  
S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T  
V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T  
Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L  
G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F

10

20

30

40

50

N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N  
 G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R  
 E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P  
 P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H  
 Y T Q K S L S L S P G K (配列番号：14)

又は重鎖アミノ酸配列：

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G Y T F T S Y N M H W V R Q A  
 P G K G L E W V G A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G R F T I S V D K S K N T L Y  
 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R V V Y Y S N S Y W Y F D V W G Q G T L V T V  
 S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T  
 V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T  
 Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L  
 G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F  
 N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N A T Y R V V S V L T V L H Q D W L N  
 G K E Y K C K V S N K A L P A P I A A T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R  
 E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P  
 P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H  
 Y T Q K S L S L S P G K (配列番号：15)

を含む。

#### 【0213】

幾つかの実施態様では、ヒト化2H7抗体は、2H7.v511可変軽鎖ドメイン配列：

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S S S V S Y L H W Y Q Q K P G  
 K A P K P L I Y A P S N L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E  
 D F A T Y Y C Q Q W A F N P P T F G Q G T K V E I K R (配列番号：23)

及び2H7.v511可変重鎖ドメイン配列：

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G Y T F T S Y N M H W V R Q A  
 P G K G L E W V G A I Y P G N G A T S Y N Q K F K G R F T I S V D K S K N T L Y  
 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R V V Y Y S Y R Y W Y F D V W G Q G T L V T V  
 S S (配列番号：24)

を含む。

#### 【0214】

幾つかの実施態様では、ヒト化2H7.v511抗体はインタクトな抗体であり、軽鎖アミノ酸配列：

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S S S V S Y L H W Y Q Q K P G  
 K A P K P L I Y A P S N L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E  
 D F A T Y Y C Q Q W A F N P P T F G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S  
 D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E  
 S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L  
 S S P V T K S F N R G E C (配列番号：16)

及び配列番号17又は：

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G Y T F T S Y N M H W V R Q A  
 P G K G L E W V G A I Y P G N G A T S Y N Q K F K G R F T I S V D K S K N T L Y  
 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R V V Y Y S Y R Y W Y F D V W G Q G T L V T V  
 S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T  
 V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T  
 Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L  
 G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F  
 N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N A T Y R V V S V L T V L H Q D W L N  
 G K E Y K C K V S N A A L P A P I A A T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R

10

20

30

40

50

E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P  
P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H  
Y T Q K S L S L S P G (配列番号：25)

の重鎖アミノ酸配列を含みうる。

【0215】

幾つかの実施態様では、ここでアミノ酸置換が298、333、及び334位にあるもの、好ましくはS298A、E333A、及びK334Aのように、ADCC活性を改善する少なくとも一つのアミノ酸置換をFc領域に更に含みうる。米国特許第6737056B1号、Prestaをまた参照のこと。これらの抗体の何れも、Fc領域にFcRn結合又は血清半減期を改善する少なくとも一つの置換、例えばN434Wのように重鎖434位に置換を含みうる。米国特許第6737056B1号、Prestaをまた参照のこと。これらの抗体の何れも、Fc領域にCDC活性を増大させる少なくとも一つのアミノ酸置換、好ましくはK326A又はK326Wのように、例えば326位に少なくとも置換を含みうる。また米国特許第6528624B1号(Idusogie等)を参照のこと。

10

【0216】

幾つかの実施態様では、ヒト化2H7変異体は、配列番号：2の可変軽鎖ドメインと配列番号：8の可変重鎖ドメインを含むもので、(存在するならば)Fc領域に置換を伴うか伴わないもの、及び配列番号：8に、改変N100A；又はD56A及びN100A；又はD56A、N100Y、及びS100aRを持つ可変重鎖と；配列番号：2に改変M32L；又はS92A；又はM32L及びS92Aを持つ可変軽鎖ドメインを含むものである。2H7.v16の可変重鎖ドメイン中のM34は、抗体安定性の潜在源として同定されており、置換の他の潜在的な候補である。

20

【0217】

本発明の幾つかの実施態様では、2H7.v16に基づく変異体の可変領域は、以下の表に示されるアミノ酸置換の位置を除くv16のアミノ酸配列を含む。別段の記載がない限り、2H7変異体はv16のものと同じ軽鎖を有するであろう。

表1:ヒト化2H7抗体変異体の例

2H7 バージョン	重鎖 (V <sub>H</sub> ) 变化	軽鎖 (V <sub>L</sub> ) 变化	Fc 变化
16(参照)			-
31	-	-	S298A, E333A, K334A
73	N100A	M32L	
75	N100A	M32L	S298A, E333A, K334A
96	D56A, N100A	S92A	
114	D56A, N100A	M32L, S92A	S298A, E333A, K334A
115	D56A, N100A	M32L, S92A	S298A, E333A, K334A, E356D, M358L
116	D56A, N100A	M32L, S92A	S298A, K334A, K322A
138	D56A, N100A	M32L, S92A	S298A, E333A, K334A, K326A
477	D56A, N100A	M32L, S92A	S298A, E333A, K334A, K326A, N434W
375	-	-	K334L
588	-	-	S298A, E333A, K334A, K326A
511	D56A, N100Y, S100aR	M32L, S92A	S298A, E333A, K334A, K326A

10

20

20

30

40

50

## 【0218】

## (i) ヒト抗体

ヒト化のための別法として、ヒト抗体を生産することができる。例えば、内因性の免疫グロブリン産生がなくともヒト抗体の全レパートリーを免疫化時に产生することができるトランスジェニック動物(例えば、マウス)を作製することが今は可能である。例えば、キメラ及び生殖系列突然変異体マウスにおける抗体重鎖結合領域(J<sub>H</sub>)遺伝子の同型接合除去が内因性抗体産生の完全な阻害をもたらすことが記載されている。このような生殖系列突然変異体マウスにおけるヒト生殖系列免疫グロブリン遺伝子列の転移は、抗原投与時にヒト抗体の産生をもたらす。Jakobovits等, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 90:2551 (1993); Jakobovits等, Nature 362:255-258 (1993); Brugerman等, Year in Immuno., 7:33 (1993); 及び米国特許第5591669号、同第5589369号及び同第5545807号を参考のこと。

## 【0219】

あるいは、ファージディスプレイ技術(McCafferty等, Nature 348: 552-553(1990))を、非免疫化ドナーからの免疫グロブリン可変(V)ドメイン遺伝子レパートリーから、インビトロでヒト抗体及び抗体断片を産出させるために使用することができる。この技術によれば、抗体Vドメイン遺伝子は、糸状バクテリオファージ、例えばM13又はfdの大きい又は小さいコートタンパク質遺伝子の何れかにおいてインフレームでクローニングされる。糸状粒子がファージゲノムの一本鎖DNAコピーを含んでいるので、抗体の機能特性に基づく選択により、その特性を示す抗体をコードする遺伝子の選択がなされる。よって、ファージはB細胞の特性の幾つかを模倣する。ファージディスプレイは多様な形式で実

施されうる；その概説については、例えばJohnson, Kevin S. 及びChiswell, David J., Current Opinion in Structural Biology 3 : 564-571(1993)を参照のこと。V-遺伝子セグメントの幾つかの供給源がファージディスプレイのために使用されうる。Clackson等, Nature, 352 : 624-628(1991)は、免疫化されたマウス脾臓から得られたV遺伝子の小さいランダム組合せライブラリーからの抗オキサゾロン抗体の多様な配列を単離した。非免疫化ヒトドナーからのV遺伝子のレパートリーを構築することができ、抗原(自己抗原を含む)の多様なアレイを、Marks等, J. Mol. Biol. 222 : 581-597(1991)、又はGriffith等, EMBO J. 12 : 725-734(1993)に記載の技術に本質的に従って、単離することができる。また米国特許第5565332号及び同第5573905号を参照のこと。

ヒト抗体はまたインビトロ活性化B細胞によって產生させることもできる(米国特許第5567610号及び同第5229275号を参照)。

#### 【0220】

##### (v) 抗体断片

抗体断片を生産するために様々な技術が開発されている。伝統的には、これらの断片は、インタクトな抗体のタンパク分解性消化を介して誘導されていた(例えば、Morimoto等, Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117 (1992) 及びBrennan等, Science, 229:81(1985)を参照のこと)。しかし、これらの断片は現在は組換え宿主細胞により直接生産することができる。例えば、抗体断片は上で検討した抗体ファージライブラリーから単離することができる。別法として、F(ab')<sub>2</sub>-SH断片は大腸菌から直接回収することができ、化学的に結合させてF(ab')<sub>2</sub>断片を形成することができる(Carter等, Bio/Technology 10:163-167(1992))。他のアプローチ法によれば、F(ab')<sub>2</sub>断片を組換え宿主細胞培養から直接分離することができる。抗体断片の生産のための他の技術は当業者には明らかであろう。他の実施態様では、選択抗体は单鎖Fv断片(scfV)である。国際公開第93/16185号；米国特許第5571894号；及び米国特許第5587458号を参照のこと。また、抗体断片は、例えば米国特許第5641870号に記載されているような「直鎖状抗体」であってもよい。このような直鎖状抗体断片は单一特異性又は二重特異性でありうる。

#### 【0221】

##### (vi) 二重特異性抗体

二重特異性抗体は、少なくとも2つの異なるエピトープに対して結合特異性を有する抗体である。例示的な二重特異性抗体は、B細胞表面マーカーの2つの異なるエピトープに結合しうる。他のこのような抗体はB細胞表面マーカーに結合し得、更に第二の異なったB細胞表面マーカーに結合しうる。あるいは、抗B細胞表面マーカー結合アームは、B細胞に細胞防御メカニズムを集中させるように、Fc RI(CD64)、Fc RII(CD32)及びFc RIII(CD16)等のIgG(Fc R)に対するFcレセプター、又はT細胞レセプター分子(例えばCD2又はCD3)等の白血球上のトリガー分子に結合するアームと組み合わされる。また、二重特異性抗体はB細胞に細胞傷害剤を局在化するためにも使用されうる。これらの抗体はB細胞表面マーカー結合アーム及び細胞傷害剤(例えば、サポリン、抗インターフェロン-a、ビンカアルカロイド、リシンA鎖、メトトレキセート又は放射性同位体ハプテン)と結合するアームを有する。二重特異性抗体は完全長抗体又は抗体断片(例えばF(ab')<sub>2</sub>二重特異性抗体)として調製することができる。

#### 【0222】

二重特異性抗体を作製する方法は当該分野において知られている。完全長二重特異性抗体の伝統的な产生は二つの免疫グロブリン重鎖軽鎖対の同時発現に基づき、ここで二つの鎖は異なる特異性を持っている(Millstein等, Nature, 305:537-539(1983))。免疫グロブリン重鎖及び軽鎖が無作為に取り揃えられているため、これらのハイブリドーマ(四部雑種)は10個の異なる抗体分子の可能性ある混合物を产生し、そのうちただ一つが正しい二重特異性構造を有する。通常、アフィニティクロマトグラフィー工程により行われる正しい分子の精製は、かなり煩わしく、生成物収率は低い。同様の手順が国際公開第93

10

20

30

40

50

/ 8 8 2 9 号及びTraunecker等、EMBO J. 10:3655-3659(1991)に開示されている。

【0223】

異なったアプローチ法によれば、所望の結合特異性を有する抗体可変ドメイン（抗体-抗原結合部位）が免疫グロブリン定常ドメイン配列に融合される。幾つかの実施態様では、融合は、ヒンジ、C H 2、及びC H 3領域の少なくとも一部を含む免疫グロブリン重鎖定常ドメインとである。幾つかの実施態様では、軽鎖結合に必要な部位を含む第一の重鎖定常領域（C H 1）が融合体の少なくとも一つに存在する。免疫グロブリン重鎖融合体をコードするD N Aと、所望されるならば、免疫グロブリン軽鎖が別個の発現ベクターに挿入され、適切な宿主生物中に同時形質移入される。これは、構築に使用される3つのポリペプチド鎖の不等の比が最適な収率をもたらす実施態様において3つのポリペプチド断片の相互の割合の調節に多大な柔軟性をもたらす。しかしながら、等しい比の少なくとも二つのポリペプチド鎖の発現が高収率となるとき、又は比が特に意義を持たない場合に二つ又は三つ全てのポリペプチド鎖のコード配列を一つの発現ベクターに挿入することができる。

10

【0224】

このアプローチ法の幾つかの実施態様では、二重特異性抗体は、第一の結合特異性を有する一方のアームのハイブリッド免疫グロブリン重鎖と他方のアームのハイブリッド免疫グロブリン重鎖-軽鎖対（第二の結合特異性を提供する）とからなる。二重特異性分子の半分にしか免疫グロブリン軽鎖がないと容易な分離法が提供されるため、この非対称的構造は、所望の二重特異性化合物を不要な免疫グロブリン鎖の組み合わせから分離することを容易にすることが分かった。このアプローチ法は、国際公開第94/04690号に開示されている。二重特異性抗体を産生する更なる詳細については、例えばSuresh等、Methods in Enzymology, 121:210 (1986)を参照のこと。

20

【0225】

米国特許第5731168号に記載された他のアプローチ法によれば、一対の抗体分子間の界面を操作して組換え細胞培養から回収されるヘテロ二量体のパーセントを最大にすることができる。幾つかの実施態様では、界面は抗体定常ドメインのC H 3ドメインの少なくとも一部を含む。この方法では、第一抗体分子の界面からの一又は複数の小さいアミノ酸側鎖がより大きな側鎖（例えばチロシン又はトリプトファン）と置き換えられる。大きな側鎖と同じ又は類似のサイズの相補的な「キャビティ」を、大きなアミノ酸側鎖を小さいもの（例えばアラニン又はスレオニン）と置き換えることにより第二の抗体分子の界面を作り出す。これにより、ホモ二量体のような不要の他の最終産物に対してヘテロ二量体の収量を増大させるメカニズムが提供される。

30

【0226】

二特異性抗体は、架橋又は「ヘテロコンジュゲート」抗体を含む。例えば、ヘテロコンジュゲートの一方の抗体がアビジンと結合され、他方がビオチンと結合されうる。このような抗体は、例えば、免疫系細胞を不要な細胞に対してターゲティングさせること（米国特許第4676980号）及びH I V感染の治療（国際公開第91/00360号、国際公開第92/200373号、及び欧州特許出願公開第03089号）等の用途が提案されており。ヘテロコンジュゲート抗体は任意の簡便な架橋方法によって作製されうる。適切な架橋剤は当該分野でよく知られており、多くの架橋技術と共に米国特許第4676980号に開示されている。

40

【0227】

抗体断片から二重特異性抗体を産生する技術もまた文献に記載されている。例えば、化学結合を使用して二重特異性抗体を調製することができる。Brennan等、Science, 229:81 (1985)はインタクトな抗体をタンパク分解性に切断してF(a b')<sub>2</sub>断片を産生する手順を記述している。これらの断片は、ジチオール錯体形成剤亜硫酸ナトリウムの存在下で還元して近接ジチオールを安定化させ、分子間ジスルヒド形成を防止する。産生されたF a b'断片はついでチオニトロベンゾアート(T N B)誘導体に転換される。F a b'-T N B誘導体の一つをついでメルカプトエチルアミンでの還元によりF a b'-チオールに再転

50

換し、他の F a b ' - T N B 誘導体の等モル量と混合して二重特異性抗体を形成する。作られた二重特異性抗体は酵素の選択的固定化用の薬剤として使用することができる。

#### 【 0 2 2 8 】

組換え細胞培養から直接的に二重特異性抗体断片を作製し単離する様々な方法もまた記述されている。例えば、二重特異性抗体はロイシンジッパーを使用して生産されている。Kostelny等, J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)。F o s 及びJ u n タンパク質からのロイシンジッパーペプチドを遺伝子融合により二つの異なった抗体の F a b ' 部分に結合させた。抗体ホモ二量体をヒンジ領域で還元して单量体を形成し、ついで再酸化して抗体ヘテロ二量体を形成する。この方法はまた抗体ホモ二量体の生産に対して使用することができる。Hollinger等, Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)により記述された「ダイアボディ」技術は二重特異性抗体断片を作製する別のメカニズムを提供した。断片は、同一鎖上の2つのドメイン間の対形成を可能にするのに十分に短いリンカーにより軽鎖可変ドメイン( $V_L$ )に重鎖可変ドメイン( $V_H$ )を結合してなる。従って、一つの断片の $V_H$ 及び $V_L$ ドメインは他の断片の相補的 $V_L$ 及び $V_H$ ドメインと強制的に対形成させ、2つの抗原結合部位を形成する。单鎖 F v ( s F v )二量体を使用する二重特異性抗体断片の他の製造方策もまた報告されている。Gruber等, J.Immunol., 152:5368 (1994)を参照のこと。

10

#### 【 0 2 2 9 】

二価より多い抗体も考えられる。例えば、三重特異性抗体を調製することができる。Tuttle等 J.Immunol. 147:60(1991)。

20

#### 【 0 2 3 0 】

#### V . 抗体のコンジュゲート及び他の修飾

ここでの方法に用いられ又は製造品に含められる抗体は場合によっては細胞傷害剤にコンジュゲートされる。例えば、抗体は、国際公開第 2 0 0 4 / 0 3 2 8 2 8 号に記載されるように薬剤にコンジュゲートされうる。

そのような抗体-細胞傷害剤コンジュゲートの生産に有用な化学療法剤は前述している。

30

#### 【 0 2 3 1 】

抗体と一又は複数の小分子毒素、例えばカリケアマイシン、メイタンシン(米国特許第 5 2 0 8 0 2 0 号)、トリコセン(trichothene)及び C C 1 0 6 5 のコンジュゲートもまたここで考慮される。本発明の一実施態様では、抗体は、一又は複数のメイタンシン分子(例えば、抗体分子当たり約 1 から約 1 0 のメイタンシン分子)とコンジュゲートされる。メイタンシンは例えば M a y - S S - M e へ転換され、これが M a y - S H 3 へ還元され、修飾抗体と反応させられて(Chari等, Cancer Research 52:127-131(1992))、メイタンシノイド-抗体コンジュゲートが生産される。

30

#### 【 0 2 3 2 】

あるいは、抗体は一又は複数のカリケアマイシン分子にコンジュゲートされる。抗生物質のカリケアマイシンファミリーは、サブピコモル濃度で、二本鎖 D N A の破壊を作ることができる。使用されうるカリケアマイシンの構造アナログは、限定されるものではないが、 $\text{I}_1$ 、 $\text{I}_2$ 、 $\text{I}_3$ 、N - アセチル  $\text{I}_1$ 、P S A G 及び  $\text{I}_1$  ( Hinman 等, Cancer Research 53:3336-3342(1993) 及び Lode 等, Cancer Research 58:2925-2928(1998) ) を含む。

40

#### 【 0 2 3 3 】

使用可能な酵素的に活性な毒素及びその断片には、ジフテリア A 鎖、ジフテリア毒素の非結合性活性断片、外毒素 A 鎖(シュードモナス・アエルギノーサ(Pseudomonas aeruginosa)由来)、リシン A 鎖、アブリン A 鎖、モデシン(modeccin) A 鎖、アルファ-サルシン(sarcin)、アレウライツ・フォルディイ(Aleurites fordii)プロテイン、ジアンチンタンパク質、フィトラッカ・アメリカーナ(Phytolaca americana)プロテイン(P A P I、P A P I I 及び P A P - S )、モモルディカ・キャランティア(momordica charantia)インヒビター、クルシン(curcin)、クロチン、サバオナリア(sapaonaria)オフィシナリスインヒビタ

50

ー、ゲロニン、ミトゲリン(mitogellin)、レストリクトシン(restrictocin)、フェノマイシン、エノマイシン及びトリコテシン(trichothecenes)が含まれる。例えば、1993年10月28日に公開の国際公開第93/21232号を参照のこと。

#### 【0234】

本発明は、核酸分解性活性を持つ化合物(例えば、リボムクレアーゼ又はDNAエンドヌクレアーゼ、例えばデオキシリボヌクレアーゼ; DNA分解酵素)とコンジュゲートされた抗体について更に考慮する。

様々な放射性同位元素が放射性コンジュゲート抗体の生産に利用できる。例には<sup>2</sup>  
<sup>11</sup>A、<sup>131</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>90</sup>Y、<sup>186</sup>Re、<sup>153</sup>Sm、<sup>212</sup>Bi、<sup>32</sup>P及び<sup>10</sup>  
<sup>113</sup>Luの放射線同位元素が含まれる。

#### 【0235】

抗体と細胞傷害剤のコンジュゲートは、種々の二官能性タンパク質カップリング剤、例えばN-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオール)プロピオナート(SPD P)、スクシインミジル1-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート、イミノチオラン(IT)、イミドエステル類の二官能性誘導体(例えばジメチルアジピミダートHCL)、活性エステル類(例えば、スペリン酸ジスクシンイミジル)、アルデヒド類(例えば、グルタルアルデヒド)、ビス-アジド化合物(例えば、ビス(p-アジドベンゾイル)ヘキサンジアミン)、ビス-ジアゾニウム誘導体(例えば、ビス-(p-ジアゾニウムベンゾイル)-エチレンジアミン)、ジイソシアネート(例えば、トリエン-2,6-ジイソシアネート)、及び二活性フッ素化合物(例えば、1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン)を使用して作製されうる。例えば、リシン免疫毒素は、Vitetta等, Science 238:1098(1987)に記載されているようにして調製することができる。炭素-14標識1-イソチオシアナトベンジル-3-メチルジエチレン-トリアミン五酢酸(MX-DTPA)が抗体に放射性ヌクレオチドをコンジュゲートするためのキレート剤の例である。国際公開94/11026号を参照のこと。リンカーは、細胞内で細胞傷害剤の放出を容易にする「切断可能なリンカー」でありうる。例えば、酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、ジメチルリンカー又はジスルフィド含有リンカー(Chari 等 Cancer Research 52: 127-131 (1992))を用いることができる。

#### 【0236】

あるいは、抗体及び細胞傷害剤を含んでなる融合タンパク質を、例えば組換え技術又はペプチド合成によって製造してもよい。

更に他の実施態様では、腫瘍の事前ターゲティングに利用するために、「レセプター」(例えばストレプトアビジン)に抗体をコンジュゲートすることができ、ここで、抗体-レセプター-コンジュゲートを患者に投与し、続いて清澄化剤を使用し、循環から未結合コンジュゲートを除去し、細胞傷害剤(例えば放射性ヌクレオチド)にコンジュゲートする「リガンド」(例えばアビジン)を投与する。

#### 【0237】

また、本発明の抗体を、プロドラッグ(例えばペプチジル化学療法剤、国際公開第81/01145号を参照)を活性な抗癌剤に転化させるプロドラッグ活性化酵素にコンジュゲートさせてもよい。例えば国際公開第88/07378号及び米国特許第4975278号を参照のこと。

そのようなコンジュゲートの酵素成分には、より活性な細胞毒形態にそれを転化するようにプロドラッグに作用し得る任意の酵素が含まれる。

#### 【0238】

この発明の方法に有用な酵素には、限定されるものではないが、ホスファート含有プロドラッグを遊離の薬剤に転化するのに有用なアルカリ性ホスファターゼ; スルファート含有プロドラッグを遊離の薬剤に転化するのに有用なアリールスルファターゼ; 非毒性5-フルオロシトシンを抗癌剤5-フルオロウラシルに転化するのに有用なシトシンデアミナーゼ; プロテアーゼ、例えばセラチアプロテアーゼ、サーモリシン、サブチリシン、カルボキシペプチダーゼ及びカテプシン(例えば、カテプシンB及びL)で、ペプチド含有プロ

ドラッグを遊離の薬剤に転化するのに有用なもの；D-アミノ酸置換基を含むプロドラッグの転化に有用なD-アラニルカルボキシペプチダーゼ；炭水化物切断酵素、例えばグリコシリ化プロドラッグを遊離の薬剤に転化するのに有用なノイラミニダーゼ及びガラクトシダーゼ；ラクタムで誘導体化された薬剤を遊離の薬剤に転化させるのに有用なラクタマーゼ；及びペニシリンアミダーゼ、例えばそれぞれフェノキシアセチル又はフェニルアセチル基で、それらのアミン性窒素において誘導体化された薬剤を遊離の薬剤に転化するのに有用なペニシリンVアミダーゼ又はペニシリンGアミダーゼが含まれる。あるいは、「アブザイム」としてもまた当該分野で知られている酵素活性を有する抗体を、遊離の活性薬剤に本発明のプロドラッグを転化させるために使用することもできる(例えば、Massey, Nature 328:457-458(1987)を参照)。抗体-アブザイムコンジュゲートを、ここで記載されているようにして、腫瘍細胞集団にアブザイムを送達するために調製することができる。

10

## 【0239】

この発明の酵素は、当該分野においてよく知られている技術、例えば上で検討したヘテロ二官能性架橋試薬を使用することにより、抗体に共有的に結合させることができる。あるいは、本発明の抗体の少なくとも抗原結合領域を本発明の酵素の少なくとも機能的に活性な部位に結合せしめてなる融合タンパク質を、当該分野においてよく知られている組換えDNA技術を使用して構築することができる(例えばNeuberger等, Nature 312:604-608(1984)参照)。

20

## 【0240】

抗体の他の修飾がここで検討される。例えば、抗体は、様々な非タンパク質性ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール、ポリオキシアルキレン類、又はポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのコポリマーの一つに結合させることができる。幾つかの実施態様では、Fab'などの抗体断片を一又は複数のPEG分子に結合させる。

## 【0241】

ここで開示される抗体はまたリポソームとして製剤化されうる。抗体を含むリポソームは、Epstein等., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688 (1985); Hwang等., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4030 (1980); 米国特許第4485045号及び同第4544545号; 及び1997年10月23日に公開の国際公開第97/38731号に記載されているような当該分野において知られている方法によって調製される。長い循環時間のリポソームは、米国特許第5013556号に開示されている。

30

## 【0242】

特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロール及びPEG-誘導体化ホスファチジルエタノールアミン(PEG-PE)を含む脂質組成物を用いた逆相蒸発法によって生成することができる。所望の直径を有するリポソームを得るためにリポソームを規定の孔径のフィルターを通して押し出す。本発明の抗体のFab'断片を、ジスルフィド交換反応を介してMartin等. J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982)に記載のようにリポソームにコンジュゲートさせることができる。場合によっては、化学療法剤をリポソーム内に含有せしめる。Gabizon等 J. National Cancer Inst. 81(19)1484 (1989)を参照。

40

## 【0243】

抗体のアミノ酸配列修飾が考慮される。例えば、抗体の結合親和性及び/又は他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列変異体は、適当な又クレオチド変化を抗体核酸に導入することにより、又はペプチド合成により調製される。そのような修飾は、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基の欠失、及び/又は挿入及び/又は置換を含む。欠失、挿入、及び置換の任意の組み合わせは、最終コンストラクトに達するまでなされるが、但しその最終コンストラクトは所望の特徴を有する。また、アミノ酸変化は、グリコシリ化部位の数又は位置の変化など、抗体の翻訳後過程を変更しうる。

## 【0244】

50

突然変異誘発のための好ましい位置である抗体のある種の残基又は領域を同定するため  
に有用な方法は、Cunningham及びWells, Science 244: 1081-1085 (1989)に記載されて  
いるように「アラニンスキャンニング突然変異誘発」と呼ばれる。ここで、標的残基の残  
基又は基が同定され(例えば、arg、asp、his、lys、及びglu等の荷電残  
基)、中性又は負荷電アミノ酸(最も好ましくはアラニン又はポリアラニン)に置換され  
、アミノ酸と抗原との相互作用に影響を及ぼす。ついで置換に対する機能的感受性を示す  
これらのアミノ酸の位置は、置換部位において又はそれに対して更に又は他の置換を導入  
することにより精密にされる。よって、アミノ酸配列変異を導入する部位は予め決定され  
るが、変異自体の性質は予め決める必要はない。例えば、与えられた部位における変異の  
性能を分析するために、alphaスキャンニング又はランダム突然変異誘発を標的コドン又  
は領域で実施し、発現された抗体変異体を所望の活性についてスクリーニングする。  
10

#### 【0245】

アミノ酸配列挿入は、1残基から100以上の残基を含むポリペプチドの長さの範囲の  
アミノ-及び/又はカルボキシル末端融合物、並びに一又は複数のアミノ酸残基の配列内  
挿入物を含む。末端挿入物の例は、N末端メチオニル残基を持つ抗体又は細胞傷害ポリペ  
プチドに融合した抗体を含む。抗体分子の他の挿入変異体は、抗体の血清半減期を向上さ  
せる酵素(ADEPT)又はポリペプチドの抗体のN又はC末端への融合物を含む。

#### 【0246】

他の型の変異体はアミノ酸置換変異体である。これらの変異体は、抗体分子中における  
少なくとも一つのアミノ酸残基が異なる残基によって置き換えられている。抗体抗体の置  
換突然変異誘発について最も関心ある部位は高度可変領域を含むが、FR改变もまた考慮  
される。保存的置換は、「好ましい置換」と題して表2に示される。このような置換が生  
物学的活性の変化をもたらす場合、表2に「例示的置換」と名前を付けたより実質的な変  
化が導入され得、生成物がスクリーニングされる。  
20

表2

元の残基	例示的置換	好ましい置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; ノルロイシン	Leu
Leu (L)	ノルロイシン; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; ノルロイシン	Leu

10

20

30

40

## 【 0 2 4 7 】

抗体の生物学的性質における実質的な修飾は、( a ) 置換領域のポリペプチド骨格の構造、例えばシート又は螺旋配置、( b ) 標的部位の分子の電荷又は疎水性、又は( c ) 側鎖の蒿の維持についてのその効果が有意に異なる置換を選択することにより達成される。アミノ酸は、その側鎖の特性の類似性に従ってグループ化することができる(A. L. Lehninger, in Biochemistry, 2版, pp. 73-75, Worth Publishers, New York (1975)):

( 1 ) 無極性 : Ala ( A ), Val ( V ), Leu ( L ), Ile ( I ), Pro ( P ), Phe ( F ), Trp ( W ), Met ( M );

50

- (2) 無電荷極性 : G l y (G), S e r (S), T h r (T), C y s (C), T y r (Y), A s n (N), G l n (Q);  
 (3) 酸性 : A s p (D), G l u (E);  
 (4) 塩基性 : L y s (K), A r g (R), H i s (H)。

## 【0248】

別法では、天然に生じる残基は共通の側鎖特性に基づいて群に分けることができる：

- (1) 疎水性 : N o r o i s h i n, M e t, A l a, V a l, L e u, I l e;  
 (2) 中性の親水性 : C y s, S e r, T h r, A s n, G l n;  
 (3) 酸性 : A s p, G l u;  
 (4) 塩基性 : H i s, L y s, A r g;  
 (5) 鎮配向に影響する残基 : G l y, P r o;  
 (6) 芳香族 : T r p, T y r, P h e.

10

## 【0249】

非保存的置換は、これらの分類の一つのメンバーを他の分類に交換することを必要とするであろう。

抗体の適切な高次構造の維持に関与しない任意のシステイン残基も、一般的には、セリンと置換して、分子の酸化的安定性を改善して、異常な架橋を防ぐことができる。逆に、システイン結合を抗体に附加して、その安定性を改善してもよい(特に抗体がFv断片などの抗体断片である場合)。

20

## 【0250】

特に好ましい型の置換変異体は、親抗体の一又は複数の高頻度可変領域残基の置換を含む。一般に、更なる開発のために選択される得られた変異体は、それらが作製された親抗体と比較して向上した生物学的特性を有するであろう。そのような置換変異体を作製する簡便な方法は、ファージディスプレイを使用するアフィニティ成熟である。簡潔に言えば、幾つかの高頻度可変領域部位(例えば6-7部位)を突然変異させて各部位に全ての可能なアミノ酸置換を生成させる。このようにして生成された抗体変異体は、糸状ファージ粒子から、各粒子内に充填されたM13の遺伝子III産物への融合物としてディスプレイされる。ファージディスプレイ変異体は、ついで、ここに開示されるようなそれらの生物学的活性(例えば、結合親和性)についてスクリーニングされる。修飾のための候補となる高頻度可変領域部位を同定するために、アラニンスキャニング突然変異誘発を実施し、抗原結合に有意に寄与する高頻度可変領域残基を同定することができる。別法として、又はそれに加えて、抗原-抗体複合体の結晶構造を分析して抗体と抗原の接点を特定するのが有利である場合もある。このような接触残基及び隣接残基は、ここに述べた技術に従う置換の候補である。そのような変異体がひとつ生成されると、変異体のパネルにここに記載するようなスクリーニングを施し、一又は複数の関連アッセイにおいて優れた特性を持つ抗体を更なる開発のために選択することができる。

30

## 【0251】

抗体のアミノ酸変異の他の型は、抗体の元のグリコシル化パターンを改変する。そのような改変とは、抗体に見い出される一又は複数の糖鎖部分の欠失、及び/又は抗体に存在しない一又は複数のグリコシル化部位の付加等を含む。

40

ポリペプチドのグリコシル化は、典型的には、N結合又はO結合の何れかである。N結合とは、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の結合を意味する。アスパラギン-X-セリン及びアスパラギン-X-スレオニン(ここでXはプロリンを除く任意のアミノ酸)のトリペプチド配列は、アスパラギン側鎖への糖鎖部分の酵素的結合のための認識配列である。従って、ポリペプチド中にこれらのトリペプチド配列の何れかが存在すると、潜在的なグリコシル化部位が作出される。O結合グリコシル化は、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリン又はスレオニンに、糖類N-アセチルガラクトサミン、ガラクトース、又はキシロースの一つが結合することを意味するが、5-ヒドロキシプロリン又は5-ヒドロキシリジンもまた用いられる。

## 【0252】

50

抗体へのグリコシル化部位の付加は、アミノ酸配列を、それが一又は複数の上述したトリペプチド配列( N 結合グリコシル化部位のもの)を含むように変化させることによって簡便に達成される。該変化は、元の抗体の配列への一又は複数のセリン又はスレオニン残基の付加、又はこれによる置換によってもなされる(O-結合グリコシル化部位の場合)。

抗体が Fc 領域を含有する場合、それに接着する炭水化物を変更してもよい。例えば、抗体の Fc 領域に接着するフコースを欠損する成熟炭水化物構造の抗体は、米国特許出願公開第 2003 / 0157108A1 号(Presta, L.)に記載されている; CD20 抗体組成物に関する米国特許出願公開第 2004 / 0093621A1 号(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)も参照のこと。抗体の Fc 領域に結合した糖鎖内の N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)を二分する抗体は、国際公開第 03 / 011878 号, Jean-Mairet 等、及び米国特許第 6602684 号, Umana 等が参考される。抗体の Fc 領域に結合するオリゴサッカライド内の少なくとも一のガラクトース残基を有する抗体は、国際公開第 97 / 30087 号, Patel 等に報告されている; また、その Fc 領域に結合した改変糖鎖を有する抗体については、国際公開第 98 / 58964 号(Raju, S.)及び国際公開第 99 / 22764 号(Raju, S.)も参考のこと。  
10

#### 【0253】

幾つかの実施態様では、ここでグリコシル化変異体は Fc 領域を含み、Fc 領域に結合した糖鎖構造はフコースを欠いている。このような変異体は改善された ADC C 機能を有する。場合によっては、Fc 領域は、ADC C を更に改善する一又は複数のアミノ酸置換、例えば Fc 領域の位置 298、333 及び / 又は 334 の置換(Eu 残基番号付け)を更に含む。「脱フコシル化」または「フコース欠失」抗体に関する文献の例は以下のものを含む: 米国特許出願公開第 2003 / 0157108A1 号, Presta, L.; 国際公開第 2000 / 61739A1 号; 国際公開第 2001 / 29246A1 号; 米国特許出願公開第 2003 / 0115614A1 号; 米国特許出願公開第 2002 / 0164328A1 号; 米国特許出願公開第 2004 / 0093621A1 号; 米国特許出願公開第 2004 / 0132140A1 号; 米国特許出願公開第 2004 / 0110282A1 号; 米国特許出願公開第 2004 / 0109865A1 号; 国際公開第 2003 / 085119A1 号; 国際公開第 2003 / 084570A1 号; 国際公開第 2005 / 035778 号; 国際公開第 2005 / 035586 号(フコシル化の RNA 阻害(RNAi)を記載する); Okazaki 等 J. Mol. Biol. 336: 1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki 等 Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)。脱フコシル化抗体を産生する細胞株の例は、タンパク質フコシル化欠損 Lec13 CHO 細胞(Ripka 等 Arch. Biochem. Biophys. 249: 533-545 (1986)); 米国特許出願公開第 2003 / 0157108A1 号, Presta, L; 及び国際公開第 2004 / 056312 号, Adams 等, 特に実施例 11)、及びノックアウト細胞株、例えば -1, 6- フコシルトランスフェラーゼ遺伝子, FUT8, ノックアウト CHO 細胞(Yamane-Ohnuki 等 Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004))を含む。  
20

#### 【0254】

抗体のアミノ酸配列変異体をコードする核酸分子は、当該分野で知られた様々な方法によって調製される。これらの方法は、限定するものではないが、天然源からの単離(天然に生じるアミノ酸配列変異体の場合)又は先に調製された抗体の変異体又は非変異体のオリゴヌクレオチド媒介(又は部位特異的)突然変異誘発、PCR 突然変異誘発、及びカセット突然変異誘発による調製を含む。  
40

#### 【0255】

エフェクター機能に関して、例えば抗体の抗原依存性細胞媒介性細胞傷害性(ADC C)及び / 又は補体依存性細胞傷害性(CDC)を向上させるために、本発明の抗体を修飾することが望ましい。これは、抗体の Fc 領域に一又は複数のアミノ酸修飾を導入することによって達成されうる。あるいは又は加えて、Fc 領域にシステイン残基を導入することができ、それによってこの領域での鎖間ジスルフィド結合形成が起こりうる。このようにして生成されたホモ二量体抗体は改善された内部移行能及び / 又は増強された補体媒介性細  
50

胞死滅化及び抗体依存性細胞傷害性(ADCc)を有しうる。Caron等, J. Exp Med. 176:191-1195 (1992)及びShopes, B. J. Immunol. 148:2918-2922 (1992)を参照。抗腫瘍活性が亢進されたホモ二量体抗体もまた、Wolff等 Cancer Research 53:2560-2565 (1993)に記載されているヘテロ二官能性架橋剤を用いて調製されうる。あるいは、抗体を二重のFc領域を持つように操作し、それによって亢進された補体溶解及びADCc能を有しうる。Stevenson等 Anti-Cancer Drug Design 3:219-230 (1989)を参照のこと。

#### 【0256】

国際公開第00/42072号(Presta, L.)は、ヒトエフェクター細胞の存在下で改善されたADCc機能を有する抗体を記述し、そこでは、抗体がそのFc領域内にアミノ酸置換を含む。幾つかの実施態様では、改善されたADCcを有する抗体はFc領域内の位置298、333及び/又は334に置換を有する。幾つかの実施態様では、改変されたFc領域は、これらの位置のうちの1、2又は3つに置換を含むか又はそれらからなるヒトIgG1Fc領域である。

改変されたC1q結合及び/又は補体依存性細胞傷害性(CDC)を有する抗体は、国際公開第99/51642号、米国特許第6194551B1号、米国特許第6242195B1号、米国特許第6528624B1号及び米国特許第6538124号(Idusogie等)に記載される。抗体は、そのFc領域のアミノ酸位置270、322、326、327、329、313、333及び/又は334の一又は複数にアミノ酸置換を含む。

#### 【0257】

抗体の血清半減期を増加させるために、例えば米国特許第5739277号に記載されているように、抗体(特に抗体断片)中にサルベージレセプター結合エピトープを導入しうる。ここで使用される場合、「サルベージレセプター結合エピトープ」は、IgG分子のインビボ血清半減期の延長に関するIgG分子(例えば、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>又はIgG<sub>4</sub>)のFc領域のエピトープを意味する。そのFc領域に置換を有し、血清半減期が延長された抗体は国際公開第00/42072号(Presta, L.)にも記載されている。

3又はそれ以上(好ましくは4)の機能的抗原結合部位を有する操作された抗体もまた考えられる(米国特許出願公開第2002/0004587A1号, Miller等)。

#### 【0258】

### V I . 薬学的製剤

本発明に従って使用される抗体の治療用製剤は、所望の純度を有する抗体を任意の薬学的に許容可能な担体、賦形剤又は安定剤と混合することによって凍結乾燥製剤又は水溶液の形態で、貯蔵のために調製される(Remington's Pharmaceutical Sciences 16版, Osol, A.編(1980))。許容可能な担体、賦形剤、又は安定化剤は、用いられる用量及び濃度でレシピエントに非毒性であり、リン酸、クエン酸、及び他の有機酸などのバッファー；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；保存料(オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド；ヘキサメトニウムクロライド；ベンズアルコニウムクロライド；ベンゼトニウムクロライド；フェノール；ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベン等のアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサンノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾールなど)；低分子量(約10残基未満)ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリジン等のアミノ酸；グルコース、マンノース、又はデキストリンを含む单糖類、二糖類、及び他の炭水化物；EDTA等のキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース又はソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体(例えば、Zn-タンパク質錯体)又はTween™、Pluronic CS™又はポリエチレングリコール(PEG)等の非イオン性界面活性剤を含む。

#### 【0259】

例示的抗CDC抗体製剤は国際公開第98/56418号に記載されている。この公報は、2~8で2年間の最小有効期間を持つ40mg/mLのリツキシマブ、25mMの酢酸塩、150mMのトレハロース、0.9%のベンジルアルコール、0.02%のポ

10

20

30

40

50

リソルベート 20 , pH 5 . 0 を含む液体複数回用量製剤を記述する。対象の他の抗 C D 20 製剤は、リツキシマブ 10 mg / mL 、塩化ナトリウム 9 . 0 mg / mL 、クエン酸ナトリウム二水和物 7 . 35 mg / mL 、ポリソルベート 80 0 . 7 mg / mL 、及び注射用滅菌水を含む pH 6 . 5 のものである。

### 【 0 2 6 0 】

皮下投与に適合させられた凍結乾燥製剤は米国特許第 6 2 6 7 9 5 8 号(Andya等)に記載されている。そのような凍結乾燥製剤は適當な希釈剤で高タンパク質濃度に再構成され得、再構成された製剤形はここで治療される哺乳動物に皮下的に投与されうる。

抗体又は抗体の結晶化形態もまた考慮される。例えば米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 1 3 6 7 1 9 A 1 号(Shenoy等)を参照のこと。

10

### 【 0 2 6 1 】

ここでの製剤は、治療される特定の徵候のための必要に応じて一を越える活性化合物、幾つかの実施態様では互いに悪影響を及ぼさない相補的活性を有するものをまた含みうる。例えば、細胞傷害剤、化学療法剤；免疫抑制剤；サイトカイン；サイトカインアンタゴニスト又は抗体；増殖因子；ホルモン；インテグリン；インテグリンアンタゴニスト又は抗体（例えば L F A - 1 抗体、例えばジェネンティックから市販されているエファリズマブ（ R A P T I V A (登録商標) ）、又は Biogen Idec/Elan Pharmaceuticals, Inc. から入手可能なナタリズマブ（ T Y S A B R I (登録商標) ）のような 4 インテグリン抗体）；インターフェロンクラス薬剤、例えば I F N - - 1 a ( R E B I F (登録商標) 及び AVONEX (登録商標) ) 及び I F N - - 1 b ( B E T A S E R O N (登録商標) ) ；酢酸グラチラマー（ C O P A X O N E (登録商標) ）のようなオリゴペプチド；ミトキサントロン（ N O V A N T R O N E (登録商標) ）、メトトレキセート、シクロホスファミド、クロラムブシル、又はアザチオプリンのような細胞傷害剤；静脈内免疫グロブリン（ グロブリン ）；リンパ球枯渴薬（例えばミトキサントロン、シクロホスファミド、C a m p a t h 、抗 C D 4 、又はクラドリビン）；非リンパ球枯渴性免疫抑制薬（例えばミコフェノール酸モフェチル（ M M F ）又はシクロスボリン）；「スタチン」クラスのコレステロール低下剤；エストラジオール；テストステロン；ホルモン補充療法；M S の二次性又は関連する症状（例えば、痙性、失調症、疼痛、疲労）を治療する薬剤；T N F インヒビター；疾患修飾性抗リウマチ薬（ D M A R D ）；非ステロイド系抗炎症薬（ N S A I D ）；コルチコステロイド（例えばメチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、又はグルコルチコイド）；レボチロキシン；シクロスボリン A ；ソマタスタチン(somastatin)アナログ；サイトカインアンタゴニスト；抗代謝産物；免疫抑制剤；インテグリンアンタゴニスト又は抗体（例えば L F A - 1 抗体、例えばエファリズマブ又は例えばナタリズマブのような 4 インテグリン抗体；又は他の B 細胞表面アンタゴニスト／抗体等を製剤中に更に提供することが望ましい場合がある。そのような他の薬剤のタイプ及び有効量は、例えば製剤中に存在する抗体の量、治療されている多発性硬化症のタイプ、及び患者の臨床パラメータに依存する。これらは一般にこれまでに使用されている同じ投薬量及び投与経路で又はこれまでに用いられている投薬量のおよそ 1 から 9 9 % で使用される。

20

### 【 0 2 6 2 】

活性成分は、例えばコアセルベーション技術又は界面重合により調製したマイクロカプセル、例えば、それぞれコロイド状ドラッグデリバリーシステム（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフィア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）又はマクロエマルジョンの、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル及びポリ(メチルメタクリレート)マイクロカプセル中に捕捉することもできる。このような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16版, Osol, A. Ed. (1980)に開示されている。

30

### 【 0 2 6 3 】

徐放製剤を調製してもよい。徐放製剤の好適な例は、抗体を含む固形疎水性ポリマーの半透過性基質を含み、該基質は、成形品、例えばフィルム、又はマイクロカプセルの形で

40

50

ある。徐放性基質の例は、ポリエステル、ヒドロゲル(例えば、ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)、又はポリ(ビニルアルコール))、ポリ乳酸(米国特許第3773919号)、L-グルタミン酸及びエチル-L-グルタメートの共重合体、非分解性エチレン-酢酸ビニル、分解性乳酸-グリコール酸共重合体、例えばLUPRON DEPOT<sup>TM</sup>(乳酸-グリコール酸共重合体及び酢酸ロイプロリドからなる注射可能なミクロスフィア)、及びポリ-D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸を含む。

インビボ投与に使用される製剤は無菌でなければならない。これは、滅菌濾過膜を通す濾過によって容易に達成される。

#### 【0264】

幾つかの実施態様では、製剤は、ヒスチジンバッファー、トレハロース、スクロース、及びポリソルベート20からなる群の一又は複数を含有する。幾つかの実施態様では、ヒスチジンバッファーはヒスチジン-アセテートバッファー、pH 6.0である。抗CD20抗体の投与に適した製剤の例は、製剤に関してその全体が出典明示により援用されるAndya等の米国特許出願公開第2006/0088523号に見出される。

#### 【0265】

例示的な抗CD20抗体製剤は、その全体が出典明示により援用されるAndya等の米国特許出願公開第2006/0088523号及び国際公開第98/56418号に記載されている。幾つかの実施態様では、製剤は、2~8で2年間貯蔵の最小有効期間を持つ40mg/mLの抗CD20抗体、25mMの酢酸塩、150mMのトレハロース、0.9%のベンジルアルコール、0.02%のポリソルベート20、pH 5.0を含む液体複数回用量製剤である。幾つかの実施態様では、興味ある抗CD20製剤は、抗体10mg/mL、塩化ナトリウム9.0mg/mL、クエン酸ナトリウム二水和物7.35mg/mL、ポリソルベート80 0.7mg/mL、及び注射用滅菌水(pH 6.5)を含む。幾つかの実施態様では、抗CD20抗体は、約pH 4.8~約pH 5.5、好ましくはpH 5.5の10-30mMの酢酸ナトリウム、約0.01-0.1%v/v量の界面活性剤としてのポリソルベート、約2-10%w/vの量のトレハロース、保存料としてのベンジルアルコール(その全体を出典明示により援用する米国特許第6171586号)を含む水性薬学的製剤中に含まれる。皮下投与に適合させた凍結乾燥製剤は国際公開第97/04801号に記載され、その全体が出典明示により援用される。そのような凍結乾燥製剤は適当な希釈剤で高タンパク質濃度まで再構成され得、再構成された製剤はここで治療される哺乳動物に皮下的に投与されうる。

#### 【0266】

幾つかの実施態様では、ヒト化2H7変異体製剤は、10mMヒスチジン、6%スクロース、0.02%ポリソルベート20、pH 5.8中の12-14mg/mLでの抗体である。特定の実施態様では、2H7変異体及び特に2H7.v16は、10mMヒスチジン硫酸塩、60mg/mLスクロース、0.2mg/mLポリソルベート20、及び注射用滅菌水(pH 5.8)中に20mg/mLで製剤化される。特定の実施態様では、ヒト化2H7.v16の一IV製剤は、20mMの酢酸ナトリウム、4%のトレハロース二水和物、0.02%のポリソルベート20(Tween 20<sup>TM</sup>)、pH 5.3中の30mg/mLの抗体である。幾つかの実施態様では、ヒト化2H7.v511変異体製剤は、10mMヒスチジン硫酸塩、60mg/mLスクロース(6%)、0.2mg/mLポリソルベート20(0.02%)、及び注射用滅菌水(pH 5.8)中、15-30mg/mLの抗体、好ましくは20mg/mLの抗体である。また他の実施態様では、2H7変異体、特に2H7.v511の製剤は、静脈内投与用の、20mg/mLの2H7、20mMの酢酸ナトリウム、4%のトレハロース二水和物、0.02%のポリソルベート20、pH 5.5である。幾つかの実施態様では、2H7.v114製剤は、20mMの酢酸ナトリウム、240mM(8%)のトレハロース二水和物、0.02%のポリソルベート20(pH 5.3)中に15-25mg/mL、好ましくは20mg/mLの抗体である。

#### 【0267】

10

20

30

40

50

## V I I . 製造品及び製造方法

本発明は、(a)オクレリズマブを収容する容器；及び(b)患者における多発性硬化症を治療するための指示書を含むパッケージ挿入物を含む製造品であって、該指示書が、約0.3から約0.6グラムの間の初期のオクレリズマブ暴露と、続く約0.3から約0.6グラムの間の第二のオクレリズマブ暴露をもたらすのに有効であるオクレリズマブの量が患者に投与されることを示し(つまり、指示し)、第二の暴露が、初期の暴露から約16から60週までにはもたらされず、オクレリズマブの各暴露は、オクレリズマブの一又は二の用量として患者にもたらされる製造品を提供する。幾つかの実施態様では、初期のオクレリズマブ暴露は約0.6グラムである。幾つかの実施態様では、第二のオクレリズマブ暴露は約0.6グラムである。幾つかの実施態様では、第二の暴露は、最初の暴露から約24週後から投与される。幾つかの実施態様では、一又は複数回のオクレリズマブ暴露がオクレリズマブの一用量として患者にもたらされる。幾つかの実施態様では、一又は複数回のオクレリズマブ暴露がオクレリズマブの二用量として患者にもたらされる。幾つかの実施態様では、オクレリズマブの二用量は約0.3グラムのオクレリズマブを含む。

10

### 【0268】

本発明はここに記載された進行型多発性硬化症の治療に有用な材料を含む製造品を更に提供する。幾つかの実施態様では、製造品は、抗CD20抗体と薬学的に許容可能な担体を含有する薬学的組成物と、抗CD20抗体又は薬学的組成物が、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MS5S)からなる群から選択される一又は複数の特性を有する多発性硬化症患者を治療する効能があることを示すラベルを、併せて包装して含む。

20

### 【0269】

幾つかの実施態様では、製造品は、抗CD20抗体と薬学的に許容可能な担体を含有する薬学的組成物と、抗CD20抗体又は薬学的組成物が、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MS5S)からなる群から選択される一又は複数の特性を有する患者に基づくことを示すラベルを、併せて包装して含む。

30

### 【0270】

幾つかの実施態様では、製造品は、抗CD20抗体と薬学的に許容可能な担体を含有する薬学的組成物と、薬学的組成物が選択される患者に投与されることを示すラベルを、荒らせて包装して含み、ここで、選択される患者が、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MS5S)からなる群から選択される一又は複数の特性を有する。

40

### 【0271】

ここに記載された製造品の何れかの幾つかの実施態様では、患者は、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、及び(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加からなる群から選択される一又は複数の特性を有する。

### 【0272】

ここに記載された製造品の何れかの幾つかの実施態様では、患者は、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MS5S)からなる群から選択される一を越える特性を有する。ここに記載された製造品の何れかの幾つかの実施態様では、患

50

者は、(a) 約 55 歳未満の年齢、(b) 一又は複数のガドリニウム染色病変、及び(c) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 (EDSS) において少なくとも約 1 ポイントの増加からなる群から選択される二つの特性を有する。幾つかの実施態様では、患者は、(a) 約 55 歳未満の年齢、(b) 一又は複数のガドリニウム染色病変、(c) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 (EDSS) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び(d) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア (MSSS) からなる群から選択される 3 つの特性を有する。幾つかの実施態様では、患者は、(a) 約 55 歳未満の年齢、(b) 一又は複数のガドリニウム染色病変、(c) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 (EDSS) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び(d) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア (MSSS) を有する。

10

## 【0273】

製造品の何れかの幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は進行性再発性多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、患者は、治療開始の際は再発寛解型多発性硬化症と診断されていない。

## 【0274】

製造品の何れかの幾つかの実施態様では、患者は試料中に炎症のエビデンスを更に有している。幾つかの実施態様では、試料は脳脊髄液試料である。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスは IgG インデックスの上昇によって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスは、等電点電気泳動によって検出される IgG オリゴクローナルバンドによって示される。

20

## 【0275】

製造品の何れかの幾つかの実施態様では、治療開始前の 2 年にわたる EDSS の増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は、約 15 歳未満の間、約 5.0 より大きい EDSS を有していた。幾つかの実施態様では、患者は、約 10 歳未満の間、約 5.0 以下の EDSS を有していた。幾つかの実施態様では、治療開始の際の EDSS は約 3.0 から約 6.5 の間である。幾つかの実施態様では、EDSS の増加が、治療開始前の 2 年にわたる EDSS の少なくとも約 1.5 ポイントの増加である。幾つかの実施態様では、治療開始前の 2 年にわたる EDSS の約 1.5 ポイントの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は治療開始前の 2 年以内に二回以上の再発を更に有していた。

30

## 【0276】

ここに記載された製造品の何れかの幾つかの実施態様では、患者及び / 又は患者集団は、約 6、7、8、又は 9 の何れかよりも多い MSSS を有していることによって特徴付けられる。何れかの幾つかの実施態様では、患者及び / 又は患者集団は、約 9 より多い MSSS を有していることによって特徴付けられる。

製造品の何れかの幾つかの実施態様では、患者の年齢は約 51 歳未満である。

製造品の何れかの幾つかの実施態様では、治療は、確認された無増悪期間を減少させる。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、12 週間保持される EDSS の増加である。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、24 週間保持される EDSS の増加である。

40

## 【0277】

製造品の何れかの幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体は、a) 配列番号：10、配列番号：11、及び配列番号：12 を含む重鎖可変領域と、b) 配列番号：4、配列番号：5、及び配列番号：6 を含む軽鎖可変領域とを含む。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体はオクレリズマブである。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体はリツキシマブである。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体はオファツムマブである。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体は TRU-015 又は SBI-087 である。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体は GA101 である。幾つかの実施態様では、抗 CD20 抗体は

50

h A 2 0 である。

【 0 2 7 8 】

製造品は、容器と、容器上又は容器に付隨したラベル又はパッケージ挿入物を含む。適切な容器は、例えばビン、バイアル、シリング等を含む。容器は、ガラス又はプラスチックのような様々な材料から形成されうる。容器は、多発性硬化症の治療に効果的な組成物を収容し又は含み、滅菌のアクセスポートを有しうる（例えば容器は皮下注射針が突き通すことが可能なストッパーを有する静脈内溶液バッグ又はバイアルでありうる）。組成物中の少なくとも一種の活性剤は抗体である。幾つかの実施態様では、容器は約 0 . 3 から約 4 . 0 グラムの抗 C D 2 0 抗体を含む。幾つかの実施態様では、容器は、約 0 . 3 から約 1 . 5 グラムの抗 C D 2 0 抗体を含む。

10

【 0 2 7 9 】

ラベル又はパッケージ挿入物は、組成物が、多発性硬化症をそれに罹っている患者において治療するために使用されることを示しており、抗体と提供される任意の他の薬剤の投薬量及び間隔に関する特定のガイドを含んでいる。製造品は、薬学的に許容可能な希釈剤バッファー、例えば注射用静菌水（ B W F I ）、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー液及びデクストロース液を含有する第二の容器を更に含みうる。製造品は、他のバッファー、希釈剤、フィルター、針、及びシリングを含む商業的及び使用者の観点から望ましい他の材料を更に含みうる。

【 0 2 8 0 】

場合によっては、ここでの製造品は、治療のための抗体以外の薬剤を含み、そのような薬剤での患者の治療についての指示書を更に含む容器を更に含み、かかる薬剤は好ましくは化学療法剤又は免疫抑制剤、インターフェロンクラス薬剤、例えば I F N - - 1 a ( R E B I F ( 登録商標 ) 及び A V O N E X ( 登録商標 ) ) 又は I F N - - 1 b ( B E T A S E R O N ( 登録商標 ) ) ；酢酸グラチラマー ( C O P A X O N E ( 登録商標 ) ) のようなオリゴペプチド；ミトキサントロン ( N O V A N T R O N E ( 登録商標 ) ) 、メトトレキセート、シクロホスファミド、クロラムブシル、アザチオプリンのような細胞傷害剤；静脈内免疫グロブリン ( グロブリン ) ；リンパ球枯渇療法 ( 例えばミトキサントロン、シクロホスファミド、C a m p a t h 、抗 C D 4 、又はクラドリビン ) ；非リンパ球枯渇性免疫抑制薬 ( 例えばミコフェノール酸モフェチル ( M M F ) 又はシクロスボリン ) ；「スタチン」クラスのコレステロール低下剤；エストラジオール；ホルモン補充療法；M S の二次性又は関連する症状 ( 例えば、痙性、失調症、疼痛、疲労 ) を治療する薬剤；T N F インヒビター；疾患修飾性抗リウマチ薬 ( D M A R D ) ；非ステロイド系抗炎症薬 ( N S A I D ) ；コルチコステロイド ( 例えばメチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、又はグルコルチコイド ) ；レボチロキシン；シクロスボリン A ；ソマタスタチン ( somatostatin ) アナログ；サイトカイン又はサイトカインレセプター・アンタゴニスト；抗代謝産物；免疫抑制剤；インテグリン・アンタゴニスト又は抗体 ( 例えば L F A - 1 抗体、例えばエファリズマブ又は例えればナタリズマブのような 4 インテグリン抗体 ) ；及び他の B 細胞表面マーカー抗体等である。

20

【 0 2 8 1 】

幾つかの実施態様では、ラベルはここに記載の実施態様の何れかを更に示しうる。例えば、ラベルは、患者が ( a ) 約 5 5 歳未満の年齢と ( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変を有することを示しうる。

40

本発明の他の実施態様では、ここに記載の進行型多発性硬化症の治療に有用な材料を含む製造方法が提供される。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体又はその薬学的組成物を製造するための方法は、抗 C D 2 0 抗体又は薬学的組成物及び抗 C D 2 0 抗体又は薬学的組成物が進行型多発性硬化症の患者の治療に効能があることを示すラベルをパッケージ中に組み合わせることを含み、ここで、患者は、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、及び ( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される一又は複数の特性

50

を有する。

【0282】

ここに記載の製造方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者は、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、及び(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加からなる群から選択される一又は複数の特性を有する。

【0283】

VIII. 広告及びマーケティング方法

本発明はまた抗CD20抗体又はその薬学的に許容可能な組成物を宣伝するための方法であって、聴衆に、進行型多発性硬化症の患者又は患者集団を治療するための抗CD20抗体又はその薬学的組成物の使用を促進することを含み、ここで患者又は患者集団は(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MSSS)からなる群から選択される一又は複数の特性を有する方法を提供する。

10

【0284】

ここで提供されるものはまた進行型多発性硬化症患者亜集団における使用のために抗CD20抗体又はその薬学的に許容可能な組成物をマーケティングするための方法であって、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MSSS)からなる群から選択される一又は複数の特性を有する該亜集団の患者によって特徴付けられる患者亜集団を治療するために抗CD20抗体を使用することをターゲットの聴衆に知らせる方法である。

20

【0285】

また、本発明は、進行型多発性硬化症患者亜集団における使用のために抗CD20抗体を特定する方法であって、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MSSS)からなる群から選択される一又は複数の特性を有する該亜集団の患者によって特徴付けられる患者亜集団に抗CD20抗体又はその薬学的に許容可能な組成物を投与するの指示書を提供することを含む方法を提供する。

30

【0286】

本発明は、進行型多発性硬化症の患者に対して治療オプションを提供する方法であって、進行型多発性硬化症の患者を治療するための指示書を含むパッケージ挿入物と共にバイアル中に抗CD20抗体を包装することを含み、ここで、患者が(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MSSS)からなる群から選択される一又は複数の特性を有する方法を更に提供する。

40

方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者は(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、及び(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加からなる群から選択される一又は複数の特性を有する。

【0287】

方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者は、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリニウム染色病変、(c)治療開始前の2年にわたる総合障害度評価尺度(EDSS)において少なくとも約1ポイントの増加、及び(d)約5ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア(MSSS)からなる群から選択される二の特性を有する。幾つかの実施態様では、患者は、(a)約55歳未満の年齢、(b)一又は複数のガドリ

50

ニウム染色病変、及び( c )治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( d )約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )からなる群から選択される三つの特性を有する。幾つかの実施態様では、患者は、( a )約 5 5 歳未満の年齢、( b )一又は複数のガドリニウム染色病変、( c )治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度( E D S S )において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び( d )約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア( M S S S )を有する。

#### 【 0 2 8 8 】

方法の何れかの幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は進行性再発性多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、患者は、治療開始の際は再発寛解型多発性硬化症と診断されていない。

#### 【 0 2 8 9 】

方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者は試料中に炎症のエビデンスを更に有している。幾つかの実施態様では、試料は脳脊髄液試料である。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスは I g G インデックスの上昇によって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスは、等電点電気泳動によって検出される I g G オリゴクローナルバンドによって示される。

#### 【 0 2 9 0 】

方法の何れかの幾つかの実施態様では、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は、約 1 5 歳未満の間、約 5 . 0 より大きい E D S S を有していた。幾つかの実施態様では、患者は、約 1 0 歳未満の間、約 5 . 0 以下の E D S S を有していた。幾つかの実施態様では、治療開始の際の E D S S は約 3 . 0 から約 6 . 5 の間である。幾つかの実施態様では、E D S S の増加が、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の少なくとも約 1 . 5 ポイントの増加である。幾つかの実施態様では、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の約 1 . 5 ポイントの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は治療開始前の 2 年以内に二回以上の再発を更に有していた。

#### 【 0 2 9 1 】

方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者の年齢は約 5 1 未満である。

方法の何れかの幾つかの実施態様では、治療は、確認された無増悪期間を減少させる。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、1 2 週間保持される E D S S の増加である。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、2 4 週間保持される E D S S の増加である。

#### 【 0 2 9 2 】

方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はオクレリズマブである。方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はリツキシマブである。方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はオファツムマブである。方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は T R U - 0 1 5 又は S B I - 0 8 7 である。方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は G A 1 0 1 である。方法の何れかの幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は h A 2 0 である。

#### 【 0 2 9 3 】

ここに記載された方法は、ここに記載された実施態様の任意の組合せを包含しうる。例えば、該方法は、患者が、( a )約 5 5 歳未満の年齢、( b )一又は複数のガドリニウム染色病変を有する方法を含む。

#### 【 0 2 9 4 】

I X . 多発性硬化症治療に対する応答性を予測するためのシステム及び方法

本発明はまた進行型多発性硬化症の患者が多発性硬化症を治療するために使用される薬剤での治療に応答するかどうかを分析するためのシステム及び方法を提供する。本発明は

10

20

30

40

50

、多発性硬化症を治療するために使用される薬剤での治療に対する進行型多発性硬化症の患者の応答性を解析するためのシステムであって、( a ) ( i ) 約 55 歳未満の年齢、( i i ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( i i i ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( i v ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される一又は複数の特性を評価すること；( b ) ( a ) の評価を実施するためのハードウェア；及び ( c ) 患者が上記治療に感受性又は応答性であるかどうかを決定するためにアルゴリズムを実施する計算手段を具備するシステムを提供する。

#### 【 0295 】

本発明は、進行型多発性硬化症の患者が多発性硬化症を治療するために使用される薬剤での治療に応答するかどうかを予測する方法であって、( a ) 約 55 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される一又は複数の特性を評価することを含み、年齢、ガドリニウム染色病変、治療開始前の 2 年にわたる E D S S の増加、 M S S S 、又はそれらの組み合わせが、患者が該治療に応答することを示す方法を提供する方法を更に提供する。

#### 【 0296 】

システム及び / 又は方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者は ( a ) 約 55 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、及び ( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加からなる群から選択される一又は複数の特性を有する。

#### 【 0297 】

システム及び / 又は方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者は、( a ) 約 55 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される一を越える特性を有する。システム及び / 又は方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者は、( a ) 約 55 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される二つの特性を有する。幾つかの実施態様では、患者は、( a ) 約 55 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、及び ( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) からなる群から選択される三つの特性を有する。幾つかの実施態様では、患者は、( a ) 約 55 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変、( c ) 治療開始前の 2 年にわたる総合障害度評価尺度 ( E D S S ) において少なくとも約 1 ポイントの増加、及び ( d ) 約 5 ポイントより大きい多発性硬化症重症度スコア ( M S S S ) を有する。

#### 【 0298 】

システム及び / 又は方法の何れかの幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、進行型多発性硬化症は進行性再発性多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、患者は、治療開始の際は再発寛解型多発性硬化症と診断されていない。

#### 【 0299 】

システム又は方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者は試料中に炎症のエビデンスを更に有している。幾つかの実施態様では、試料は脳脊髄液試料である。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスは I g G インデックスの上昇によって示される。幾つかの実施態様では、炎症のエビデンスは、等電点電気泳動によって検出される I g G オリゴクロ-

10

20

30

40

50

ナルバンドによって示される。

【0300】

システム及び／又は方法の何れかの幾つかの実施態様では、治療開始前の2年にわたるEDSSの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は、約15年未満の間、約5.0より大きいEDSSを有していた。幾つかの実施態様では、患者は、約10年未満の間、約5.0以下のEDSSを有していた。幾つかの実施態様では、治療開始の際のEDSSは約3.0から約6.5の間である。幾つかの実施態様では、EDSSの増加が、治療開始前の2年にわたるEDSSの少なくとも約1.5ポイントの増加である。幾つかの実施態様では、治療開始前の2年にわたるEDSSの約1.5ポイントの増加が再発に起因しうるものではない。幾つかの実施態様では、患者は治療開始前の2年以内に二回以上の再発を更に有していた。

10

【0301】

システム及び／又は方法の何れかの幾つかの実施態様では、患者の年齢は約51未満である。

システム及び／又は方法の何れかの幾つかの実施態様では、システム又は方法は患者にアドバイスすることを更に含む。

システム及び／又は方法の何れかの幾つかの実施態様では、治療は、確認された無増悪期間を減少させる。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、12週間保持されるEDSSの増加である。幾つかの実施態様では、確認された疾患進行は、24週間保持されるEDSSの増加である。

20

【0302】

システム及び／又は方法の何れかの幾つかの実施態様では、薬剤はインターフェロン-1b（例えばBetaseron（登録商標））、インターフェロン-1a（Avonex（登録商標）又はRebif（登録商標））；グラチラマー（例えばCopaxone（登録商標））、ミトキサントロン（例えばNovantrone）、副腎皮質ステロイド（例えばエチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン）、3-4ジアミノピリジン、ABT-874、アレムツズマブ、アルブテロール（Proventil（登録商標））、ATL1102、アトルバスタチン（Lipitor（登録商標））、アザチオプリン、BG00012（フル酸ジメチル）、BHT-3009、ボツリヌス毒素A（Botox（登録商標））、C-105、カンナドール(cannador)、ドロナビノール、テトラヒドロカンナビノール、カンナビジオール、CDP323、クラドリビン、CNTO1275、シクロホスファミド、ダクリズマブ、デキストロメトルファン／キニジン（AVP-923、ZenviaTM）、ドネペジル（Aricept（登録商標））、ドキシサイクリン、エストラジオール、エストリオール、エストロプロジェスチン(Estropogestins)、Fampridine-SR(4-アミノピリジン、徐放性)、フィンゴリモド(FTY720)、インターフェロン、ラモトリギン(Lamicital（登録商標）)、ラキニモド(Laquanimod)、リドカイン+ブリロカイン(EMLA)、MBP8298(合成ミエリン塩基性タンパク質ペプチド)、メマンチン(Namenda（登録商標）)、メチルプレドニゾロン、MN-166、モダフィニル(Provigil（登録商標）)、ミコフェノール酸モフェチル(Celccept（登録商標）)、ナルトレキソン、ナタリズマブ(Tysabri（登録商標）)、パロキセチン(Paxil（登録商標）)、PI-2301(コポリマー)、ピオグリタゾン(Actos（登録商標）)、ピクサントロン(BBR2778)、プラバスタチン(Pravachol（登録商標）)、プレガバリン(Lyrica（登録商標）)、プロゲステロン、RG2077、リルゾール(Rilutek（登録商標）)、ロリプラム(ホスホジエステラーゼ-4阻害剤)、RTL1000、SB-683699、シンバスタチン(Zocor（登録商標）)、T細胞レセプターペプチドワクチン(NeuroVaxTM)、テリフルノミド(Teriflunomide)、テストステロンゲル(Androgel（登録商標）)、又はトリメトプリムである。

30

【0303】

40

50

システム及び／又は方法の何れかの幾つかの実施態様では、多発性硬化症を治療するために使用される薬剤は抗 C D 2 0 抗体である。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は、  
 a ) 配列番号：1 0 、配列番号：1 1 、及び配列番号：1 2 を含む重鎖可変領域と、  
 b ) 配列番号：4 、配列番号：5 、及び配列番号：6 を含む軽鎖可変領域とを含む。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はオクレリズマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はリツキシマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体はオファツムマブである。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は T R U - 0 1 5 又は S B I - 0 8 7 である。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は G A 1 0 1 である。幾つかの実施態様では、抗 C D 2 0 抗体は h A 2 0 である。

## 【 0 3 0 4 】

10

ここに記載されたシステム及び／又は方法は、ここに記載された実施態様の任意の組合せを包含しうる。例えば、該方法は、患者が、( a ) 約 5 5 歳未満の年齢、( b ) 一又は複数のガドリニウム染色病変を有する方法を含む。

## 【 0 3 0 5 】

本発明の更なる詳細は次の非限定的実施例によって例証する。明細書中の全ての引用文献の開示は出典明示によりここに明示的に援用する。

## 【 実施例 】

## 【 0 3 0 6 】

本発明を純粋に例示することを意図し、従って発明を決して限定するものと考えるべきではない実施例がまた上で検討した発明の詳細な態様及び実施態様を記載する。次の実施例及び詳細な記載は例示のために提供されるものであり、限定するものではない。

20

## 【 0 3 0 7 】

実施例 1 : 再発寛解型多発性硬化症 ( R R M S ) におけるオクレリズマブの第 I I 相試験

再発寛解型多発性硬化症 ( R R M S ) の患者におけるオクレリズマブの二用量レジメンの、脳核磁気共鳴画像法 ( M R I ) 病変によって測定した効能、及び安全性を評価するために第 I I 相の多施設無作為、平行群、部分盲検、プラセボ及び A v o n e x 制御用量所見研究を実施する。

調査される二種のオクレリズマブ用量レジメンは次の通りである：1 ) オクレリズマブ 1 0 0 0 m g 用量レジメン：第 1 回目の治療サイクルに対する 1 0 0 0 m g の二回注入に次の治療サイクルに対する 1 0 0 0 m g の単一注入が続くものからなる、及び 2 ) オクレリズマブ 6 0 0 m g 用量レジメン：第 1 回目の治療サイクルに対する 3 0 0 m g の二回注入に次の治療サイクルに対する 6 0 0 m g の単一注入が続くものからなる。

30

適格の患者を図 7 に記載するように 4 組の治療群 A 、 B 、 C 又は D の一つに無作為化 ( 1 : 1 : 1 : 1 ) する。研究デザインの概要を図 7 に示す。

## 【 0 3 0 8 】

A 群 ( オクレリズマブ 1 0 0 0 m g ) : 第 1 回目の治療サイクルでは 1 4 日をあけて各 1 0 0 0 m g のオクレリズマブの 2 回の静脈内 ( i . v . ) 注入。患者はついで維持用量のレジメン、つまり次の 2 4 週の各治療サイクルに対して 1 0 0 0 m g の単一注入を受ける。次に、第二回目の治療サイクル中に研究を二重盲検として維持するために、患者は 1 4 日をあけて、第一の注入がオクレリズマブ 1 0 0 0 m g で第二の注入がプラセボである二回の注入を受ける。第三回目及び第四回目のサイクルでは、好ましい用量が主要解析に基づいて選択されるまで二重盲検の形で第二回目のプラセボ注入なしに、患者を单一の 1 0 0 0 m g 注入で処置する。

40

## 【 0 3 0 9 】

B 群 ( オクレリズマブ 6 0 0 m g ) : 第 1 回目の治療サイクルでは 1 4 日をあけて各 3 0 0 m g のオクレリズマブの 2 回の i . v . 注入。患者はついで維持用量のレジメン、つまり次の 2 4 週の各治療サイクルに対して 6 0 0 m g の単一注入を受ける。次に、第二回目の治療サイクル中に研究を二重盲検として維持するために、患者は 1 4 日をあけて、第一の注入がオクレリズマブ 6 0 0 m g で第二の注入がプラセボである二回の注入を受ける。第三回目及び第四回目のサイクルでは、好ましい用量が主要解析に基づいて選択されるま

50

で二重盲検の形で第二回目のプラセボ注入なしに、患者を单一の 600 mg 注入で処置する。

#### 【0310】

C 群（プラセボ）：第1回目の治療サイクルでは14日をあけてプラセボの2回の i.v. 注入。その後、患者を、第二回目の治療サイクルの開始時に14日をあけてオクレリズマブ 300 mg の二回の二重盲検 i.v. 注入で開始してオクレリズマブの 600 mg 用量レジメンに配する。ついで患者は維持用量レジメンを受ける、つまり、第三回目及び第四回目のサイクルでは、好ましい用量が主要解析に基づいて選択されるまで二重盲検の形で单一注入の 600 mg を投与する。

#### 【0311】

D 群（Avonex）：第1回目の治療サイクルでは毎週 Avonex 30 µg の筋肉内（i.m.）。その後、患者には自発的に非盲検ベースで、第2回目の治療サイクルの開始時に14日をあけて2回のオクレリズマブ 300 mg の i.v. 注入で開始してオクレリズマブ 600 mg 用量のレジメンを提案する。第三回目及び第四回目のサイクルでは、患者を、好ましい用量が主要解析に基づいて選択されるまで単一の 600 mg 注入で処置する。

10

#### 【0312】

全ての群に対して、研究者及び倫理委員会に好ましい用量が知らされた後、患者はその次の逐次の治療サイクル時に単一注入として好ましい用量（600 mg 又は 1000 mg）を受ける。

20

i.v. 注入（オクレリズマブ又はプラセボ）であれ、又は Avonex の最初の i.m. 注射であれ、研究医薬の最初の投与が治療期間の最初（1日目）を定める。全ての患者はまた研究の1日目に 100 mg のメチルプレドニゾロンの i.v. 注入を受け、それぞれ次に又はオクレリズマブ注入に必要な時点に従って Avonex を受ける患者（D 群）に対してはオクレリズマブ又はプラセボ注入を受ける。

#### 【0313】

4 回の治療サイクルがある。つまり、サイクル 1 = ベースラインから 24 週目；サイクル 2 = 24 週目から 48 週目；サイクル 3 = 48 週目から 72 週目；サイクル 4 = 72 週目から 96 週目。1 回目のサイクル注入往診後（それぞれ 1 日目及び 2 週目の往診 2 及び 3）、往診は 4 週目と、その後、最初の 24 週の間は 4 週毎に行う。2 回目のサイクル注入往診後（それぞれ 24 週目及び 26 週目の往診 9 及び 10）、往診は 36 週目と、その後、治療の終了と追跡調査期間を通して 12 週毎に行う。提供されたウィンドウ内に往診をスケジュールするためにあらゆる努力がなされなければならない。潜在的な再発、新しい神経性徵候又は安全事象の評価のための更なる予定外の往診がいつでも起こりうる。

30

#### 【0314】

##### 調査集団及び選択基準

改訂されたマクドナルド基準（2005）に従って再発寛解型多発性硬化症（RRMS）と診断され、以下に提供される組み入れ／除外基準に合致する 18 から 55 歳の年齢の男性及び女性が調査への登録に適格である。

40

#### 【0315】

##### 組み入れ基準：

患者は治験エントリーに適格であるには次の基準に合致しなければならない：

1. 改訂されたマクドナルド基準（2005）に従う RRMS；
2. 年齢 18 - 55 歳；
3. スクリーニング前の最近 3 年以内に少なくとも 2 回の実証された再発があり、その少なくとも 1 回がスクリーニング前の最後の年に起きてている；
4. 1.0 から 6.0 ポイントのベースラインでの総合障害度評価尺度（EDSS）；
5. 以下に定義された多発性硬化症（MS）疾患負荷のエビデンス
  - a. 局所的読み取りに基づくスクリーニング前の年になされた MRI スキャンで少なくとも 6 つの T2 病変。MRI スキャンが最後の年に利用できないか 6 つ未満の T2 病変を

50

示す場合には、少なくとも 6 つの T 2 病変のスクリーニング M R I スキャンが患者が適格であるために必要とされ、又は

b . 患者がスクリーニング前の年内に 2 回の実証された再発を有していた。

#### 【 0 3 1 6 】

次の基準に合致する患者が治験エントリーから除外される :

1 . スクリーニング時に二次性又は一次性進行型多発性硬化症（往診 1 ）；

2 . E D S S = 2 . 0 の患者における 1 5 年を越える疾患期間。

#### 【 0 3 1 7 】

##### 効能分析

この研究における第一の目的は、プラセボと比較して 1 2 週目、 1 6 週目、 2 0 週目及び 2 4 週目に脳の M R I スキャンで観察されるガドリニウム増強 T 1 病変の全数に対する 6 0 0 又は 1 0 0 m g の静脈内二用量レジメンとして投与されたオクレリズマブの効果（図 7 を参照）を調査することである。 10

#### 【 0 3 1 8 】

この研究の第二の目的は、次のものに反映されるプラセボと比較したオクレリズマブの効能と安全性を評価することである： 2 4 週目でプラセボ及び A v o n e x と比較した R R M S の患者におけるオクレリズマブの二用量レジメンの安全性と耐容性、及び 9 6 週目までに投与されたオクレリズマブの全体的安定性を評価し、オクレリズマブの薬物動態及び他の薬力学的研究エンドポイントを調査するための、 2 4 週目までの年換算されたプロトコル定義再発率； 2 4 週目まで再発なしとなる患者の割合（プロトコル定義再発）； 4 、 8 、 1 2 、 1 6 、 2 0 及び 2 4 週目の脳の M R I スキャンで観察されたガドリニウム増強 T 1 病変の全数； 4 、 8 、 1 2 、 1 6 、 2 0 及び 2 4 週目の脳の M R I スキャンでの新しい及び / 又は持続性ガドリニウム増強 T 1 病変の全数； ベースラインから 2 4 週目までの脳の M R I スキャンでの T 2 病変の全体積変化。 20

#### 【 0 3 1 9 】

この実施例では、再発は M S に起因する新たな又は悪化した神経性症状の出現として定義され、少なくとも 3 0 日の比較的安定な又は改善している神経性状態が直前に先行する。症状は > 2 4 時間持続しなければならず、交絡臨床因子（例えば、発熱、感染、傷害、併用医薬に対する有害反応）に起因するものであってはならない。新たな又は悪化した神経性症状には、 E D S S について少なくとも半分の段階、又は適切な機能系スコア（ F S S ）の一つの 2 ポイント、又は適切な F S S の二以上について 1 ポイントの増加に一致した客観的な神経性悪化症状が伴わなければならない。該変化は、選択される F S S （つまり、錐体、歩行、小脳、脳幹、感覚、又は視覚）に影響を及ぼさなければならない。感覚変化、突発性攣縮、疲労、気分変動又は膀胱又は腸緊急性又は失禁は再発を確立するには十分ではない。検査する研究者が上記の基準に従う再発を確認する。 30

#### 【 0 3 2 0 】

この治験において探索している目的は、限定されうるものではないが、ベースラインスキャンから 1 2 週目までの脳の M R I スキャンでの脳体積の変化； オクレリズマブが投与された患者サブグループにおける 1 2 週目から 9 6 週目までの脳の M R I スキャンでの脳体積の変化； 4 、 8 、 1 2 、 1 6 、 2 0 及び 2 4 週目において脳の M R I スキャンで観察された新しい及び / 又は大きくなっている T 2 病変の全数； 2 4 週目までに新しいガドリニウム増強 T 1 病変がないままの患者の割合； 2 4 週にわたって発達する最初の新しいガドリニウム増強 T 1 病変までの時間； 患者のサブグループにおいて 4 回までのオクレリズマブ治療サイクルを受けてから 4 8 週後のガドリニウム増強 T 1 病変の全数により治療離脱効果を評価すること； 各治療サイクルの間及び 4 8 及び 9 6 週目において再発（臨床的かつプロトコル定義再発）がないままの患者の割合； 各治療サイクルの間及び 4 8 及び 9 6 週目において M S 再発のための全身性メチルプレドニソロン治療を必要とする患者の割合； 各治療サイクルの間及び 4 8 及び 9 6 週目において年換算された臨床的及びプロトコル定義再発率； 2 4 週目までの最初のプロトコル定義再発までの時間； 9 6 週目までの最初のプロトコル定義再発までの時間； 9 6 週目までの 1 2 週間ににおける 1 . 0 ポイント以 40

上の E D S S の維持された悪化によって定義される維持された能力障害進行の発症までの時間；96週目までの24週間における1.0ポイント以上のE D S S の維持された悪化によって定義される維持された能力障害進行の発症までの時間；主要及び副次治験エンドポイントでのオクレリズマブ対 Avonex の効果の探求；R R M S 罹患率に関連した遺伝子の多形変異体及びオクレリズマブ活性及びR R M S 患者におけるオクレリズマブへの治療的応答の相関の探求；R R M S 罹患率に関連した循環バイオマーカー及びオクレリズマブ活性及びR R M S 患者におけるオクレリズマブへの治療的応答の関係の探求；ベースラインから24及び48週目までの変更された疲労インパクトスケール（M F I S ）の変化；ベースラインから24及び48週目までの運動・認知機能の疲労スケール（F S M C ）の変化；ベースラインを24及び48週目と比較して、F S M C で「重篤」から「中程度」まで、及び「中程度」から「軽度」の疲労へ移った患者の割合の変化；ベースラインから24及び48週目までの抑うつ状態自己評価尺度（C E S - D ）の変化；及びベースラインを24及び48週目と比較して、C E S - D でより深刻な鬱病性総体症状の状態から少ない鬱病性総体症状の状態へ移った患者の割合の変化を含む。

#### 【0321】

##### 脳M R I

M R I はM S における中枢神経系（C N S ）病変をモニターするために有用なツールである。脳M R I スキャンは、幾人かの患者では（二次エンドポイントを参照）スクリーニング時にのみ、ベースラインでは全ての患者において、及びベースラインと24週目の間で4週間隔で得られる。また、患者のサブグループ（A群及びB群）では、脳M R I が96週目（往診16）及び48週後、つまり144週目に実施される。

M R I は各時点における次のスキャンの獲得を含む：T 2 強調M R I スキャン、T 1 強調M R I スキャン（ガドリニウム増強を伴わず）、及びT 1 強調M R I スキャン（ガドリニウム増強を伴う）。

#### 【0322】

##### 能力障害の評価

E D S S によって測定される能力障害は、24週後に能力障害進行が評価される観察期間まで治験の全体にわたってスクリーニング時と12週毎に独立の研究者に全ての患者において評価される。

#### 【0323】

能力障害進行は、ベースライン尺度が5.0以下の場合は、他の病因（例えば発熱、同時発生の病気、又は併用医薬）に起因しないベースラインE D S S から=1.0ポイントの増加として、ベースライン尺度が5.5以上の時は=0.5の増加として定義される。疾患進行は、進行の最初の記述から少なくとも12週後の規則的に予定された往診時にE D S S の増加が確認されるときに持続していると考えられる。持続される能力障害進行の別の定義は、E D S S の増加が進行の最初の記述から少なくとも24週後に確認されることを必要とする。

#### 【0324】

E D S S は標準的な神経学的検査に基づく；機能系を表すE D S S の7のカテゴリー（錐体、小脳、脳幹、感覚、腸及び膀胱、視覚及び／又は精神、プラス「その他」）を評価し、尺度を付ける（集合的に機能系スコア又はF S S ）。F S S の各スコアは、0から5又は6までの範囲の順位臨床評価尺度である。ついで、これらの評価を、歩行運動に関する観察及び情報及び支援機器の使用との関連で使用し、E D S S スコアを決定する。E D S S は0（正常）から10（死亡）までの0.5ポイント段階での範囲である能力障害スケールである。

#### 【0325】

実施例2：一次性進行型多発性硬化症（P P M S ）におけるリツキシマブの第I I / I I I 相治験

マクドナルド等（Ann Neurol 50:121-7(2001)）によって定義された一次性進行型多発性硬化症（P P M S ）の成人におけるリツキシマブの安全性及び効能を評価するために無

10

20

30

40

50

作為化、二重盲検、群間、プラセボ対照多施設第ⅠⅡ／ⅠⅢ相治験（U2786g）を実施した。

【0326】

被験者を2:1の比で無作為化してリツキシマブかプラセボの何れかを受けさせた。ジエネンテックから市販されているリツキシマブは、9.0mg/mlの塩化ナトリウム、0.7mg/mlのポリソルベート80、7.35mg/mlの無水クエン酸ナトリウム、及び注射用滅菌水(pH6.5)中の滅菌製品として静脈内投与用に製剤化されていた。治験薬の各コースは、1000mgのリツキシマブ又はプラセボの2回の静脈内注入(14日をあける)から構成された。被験者は1日目及び15日目に最初の治療コースを受け、24、48、及び72週目に更なるコースを受けた。被験者は各注入開始の30-60分前にアセトアミノフェン(1g)及びジフェンヒドラミンHC1(50mg)、又は等価物を受けた。グルココルチコイドは注入前には投与されなかった。96週の治験期間中、被験者は規則的に予定がたてられた往診時に身体検査、神経学的及びMRI評価で診断され、有害事象及びバイタルサインが集められ、常套的な血液検査、血清化学、尿検査研究室試験が徹底された。

10

【0327】

ITT(Intent-To-Treat)被験者のベースライン個体群統計を表3にまとめる。

表3:個体群統計学的及びベースライン特性:ITT被験者

特性	プラセボ (n = 147)	リツキシマブ (n = 292)	全被験者 (n = 439)
<b>年齢(歳)</b>			
n	147	292	439
平均値 (SD)	49.6 (8.69)	50.1 (9.02)	49.9 (8.90)
中央値	51.0	51.0	51.0
最小から最大	20-66	18-66	18-66
18- <40	20 (13.6%)	40 (13.7%)	60 (13.7%)
40- <55	80 (54.4%)	145 (49.7%)	225 (51.3%)
≥ 55	47 (32.0%)	107 (36.6%)	154 (35.1%)

20

30

40

【0328】

MS疾患期間は双方の治療群において同様であった。ベースラインMRIの結果を表4にまとめる。ベースラインMRI特性はプラセボ及びリツキシマブ群において同様であった。

表4：ベースラインMRI結果:ITT被験者

MRI エンドポイント	プラセボ (N=147)	リツキシマブ (N=292)	全被験者 (N=439)
ガドリニウム増強病変総数	2		
N	147	290	437
平均値 (SD)	0.5 (1.26)	0.7 (2.96)	0.7 (2.52)
中央値	0.0	0.0	0.0
最小から最大	0 – 8	0 – 32	0 – 32
0	110 (74.8%)	220 (75.9%)	330 (75.5%)
1	23 (15.6%)	44 (15.2%)	67 (15.3%)
2	5 (3.4%)	10 (3.4%)	15 (3.4%)
3	5 (3.4%)	5 (1.7%)	10 (2.3%)
≥ 4	4 (2.7%)	11 (3.8%)	15 (3.4%)
ガドリニウム増強病変全体積 (mm <sup>3</sup> )			
N	147	290	437
平均値 (SD)	27.56 (81.86)	49.50 (220.32)	42.12 (185.82)
中央値	0.00	0.00	0.00
最小から最大	0.00 – 556.40	0.00 – 2660.00	0.00 – 2660.00
T2 病変体積 (mm <sup>3</sup> )			
N	147	290	437
平均値 (SD)	8850.86 (11808.95)	9336.66 (13744.94)	9173.25 (13113.98)
中央値	5199.50	5240.50	5220.70
最小から最大	73.83 – 74534.0	174.00 – 155303.0	73.83 – 155303.0
脳体積 (cc)			
N	130	237	367
平均値 (SD)	1210.91 (128.89)	1202.92 (120.23)	1205.75 (123.25)
中央値	1209.5	1204.0	1207.0
最小から最大	642.0 – 1522.0	712.60 – 1508.0	642.0 – 1522.0

MRI = 磁気共鳴断層撮影

## 【 0 3 2 9 】

無作為化は治験場所 ; E D S S によって定義されるベースライン疾患重篤度に従って層別化した ( 4 . 0 , > 4 . 0 )。ベースライン E D S S を表 5 にまとめる。動的無作為化の結果、各治療群における被験者の割合は層別化因子の全てのレベルで同様であった。

表5:ベースライン層別化係数、疾患重症度ITT被験者

層別化係数	プラセボ (n = 147)	リツキシマブ (n = 292)	全被験者 (n = 439)
EDSS			
N	147	292	439
2	6 (4.1%)	8 (2.7%)	14 (3.2%)
2.5	5 (3.4%)	11 (3.8%)	16 (3.6%)
3	11 (7.5%)	22 (7.5%)	33 (7.5%)
3.5	21 (14.3%)	36 (12.3%)	57 (13.0%)
4	25 (17.0%)	47 (16.1%)	72 (16.4%)
4.5	8 (5.4%)	19 (6.5%)	27 (6.2%)
5	6 (4.1%)	10 (3.4%)	16 (3.6%)
5.5	10 (6.8%)	10 (3.4%)	20 (4.6%)
6	28 (19.0%)	81 (27.7%)	109 (24.8%)
6.5	27 (18.4%)	48 (16.4%)	75 (17.1%)
平均値 (SD)	4.73 (1.395)	4.84 (1.369)	4.80 (1.377)
中央値	4.50	5.00	5.00
最小から最大	2.0 - 6.5	2.0 - 6.5	2.0 - 6.5

EDSS = 総合障害度評価尺度。

## 【0330】

加えて、二つの治療群は他のベースライン疾患重症度尺度：EDSS、Kurtzke機能系スコア、多発性硬化症機能複合スケール(MSFCs)尺度及びMSFCs成分(时限25フィート歩行、9ホールペグ試験、及びPASAT-3)において同様であった。

## 【0331】

## 効能結果

この治験に対する主要効能解析は、リツキシマブとプラセボ間で96週の治療期間の間、確認された無増悪期間を比較した。疾患進行は、ベースラインEDSSが2.0と5.5ポイントの間(臨界値含む)ならば、ベースラインEDSSから=1.0ポイントの増加として(Kurtzke J. Neurology 33(11):1444-52 (1983))、あるいはベースラインEDSSが>5.5ポイントならば=0.5の増加として定義され、その変化は他の病因(例えば発熱、同時発生の病気、MS再発又は増悪、又は併用医薬)には起因しない。

## 【0332】

層別化解析は、リツキシマブがプラセボと比較して確認された疾患進行を有意には遅延させなかったことを示していた( $p = 0.1442$ , 層別化ログランク)。96週までに進行する患者の割合は、プラセボ及びリツキシマブ群に対してそれぞれ38.5%及び30.2%と推定された(表6)。確認された無増悪期間に対するカプラン・マイヤープロ

10

20

30

40

50

ットを図8に示す。

表6:ITT被験者治療期間における確認された無増悪期間

	プラセボ (n=147)	リツキシマブ (n=292)
CDP の被験者数 (%)	53 (36.1%)	83 (28.4%)
審査被験者数 (%)	94 (63.9%)	209 (71.6%)
層別化 p-値		
ログランク検定		0.1442
層別化ハザード比 (対プラセボ)		0.773
CDP 被験者割合に対する		(0.546 – 1.093)
95% CI		
24 週目	6.9%	9.1%
48 週目	19.3%	20.2%
72 週目	30.3%	28.0%
96 週目	38.5%	30.2%

10

20

30

40

### 【0333】

副次的効能エンドポイントはベースラインから96週目までのT2病変の全体積変化及びベースラインから96週目までの脳体積変化を含む。Hochberg-Bonferroni法を使用して、これらの二つの副次的エンドポイントの試験におけるI型エラー割合を管理した。ベースラインから96週目までの脳体積変化は二つの治療群において有意には異なっていなかった( $p = 0.6237$ )。表7を参照。

表7:ベースラインから96週目までの脳体積変化

	プラセボ (N=130)	リツキシマブ (N=237)	P-値
<b>ベースライン体積 (cm<sup>3</sup>)</b>			
平均値 (SD)	1211 (129)	1203 (120)	
中央値	1209.5	1204.0	
<b>ベースラインから96週目までの体積変化 (LOCF)</b>			
平均値 (SD)	-9.9 (37.0)	-10.8 (40.3)	0.62
中央値	-14.0	-13.1	

40

### 【0334】

ベースラインから96週目までのT2病変体積の変化については二つの治療間で有意差が観察された( $p = 0.0008$ )。T2病変の体積の中央値増加はプラセボ及びリツキ

50

シマブ群においてそれぞれ  $809.50 \text{ mm}^3$  及び  $301.95 \text{ mm}^3$  であった。（表 8 及び図 9 を参照のこと）。

表8:ITT被験者の脳MRIスキャンでのT2病変の全体積におけるベースラインから96週目までの変化

	プラセボ (n=147)	リツキシマブ (n=292)	p-値
脳 MRI スキャンでの T2 病変の全体積 (mm <sup>3</sup> )			
ベースライン			
N	147	290	10
平均値(SD)	8850.86 (11808.95)	9336.66 (13744.94)	
中央値	5199.50	5240.50	
範囲	73.83 – 74534.00	174.00 – 155303.0	
SE	973.99	807.13	
95% CI	(6925.93 – 10775.79)	(7748.06 – 10925.26)	
96 週目			
N	147	290	20
平均値(SD)	11055.55 (14536.29)	10843.80 (15827.44)	
中央値	5526.60	5569.35	
範囲	94.92 – 86232.00	179.30 – 170464.0	
SE	1198.93	929.42	
95% CI	(8686.04 – 13425.05)	(9014.51 – 12673.09)	
ベースラインから 96 週までの変化			
N	147	290	30
平均値(SD)	2204.69 (4306.24)	1507.14 (3739.45)	
中央値	809.50	301.95	
範囲	-8557.00 – 26367.00	-4031.00 – 24076.00	
SE	355.17	219.59	
95% CI	(1502.74 – 2906.63)	(1074.94 – 1939.33)	
LS 平均の処理差(対プラセボ)		-718.24	
LS 平均差の 95% CI		(-1504.48, 68.00)	
ANOVA t 検定 (層別化)		0.0733	
Friedman ランク ANOVA 検定		0.0008	
ベースラインから 96 週の変化率の		0.0006	
ANOVA t-検定 (層別化)		0.0005	
ベースラインから 96 週の変化率の		0.0005	
Friedman ランク ANOVA 検定			40

### 【0335】

T2 病変体積変化、拡大している T2 病変及び新しい T2 病変を除く全ての探索エンドポイントの分析は、プラセボ及びリツキシマブアーム間に統計的に非有意な差を示した。プラセボと比較して、リツキシマブ群には 48 週目及び 122 週目に T2 病変体積の有意に少ない増加があり（それぞれ  $p = 0.0051$  及び  $0.0222$ ）；48 週目及び 96 週目に小さい新しい T2 病変があり（ $p < 0.001$ ）；48 週目及び 96 週目に少し拡大した T2 病巣カウントがあった（それぞれ  $p = 0.008$  及び  $0.072$ ）。

### 【0336】

サブグループ解析

主要エンドポイントに対するサブグループ解析は、次の個体群統計学及びベースライン疾患特性に従って確認された疾患無増悪期間を含んでいた：場所、年齢、性別、人種、先のM S 療法、ベースラインE D S S 、M S 症状発症及びベースラインガドリニウム（G d ）病変以来の期間、及びベースライン多発性硬化症重症度スコア（M S S S ）（如何に速く患者が進行したかの指標；Roxburgh等 Neurology 64; 1144-1151 (2005)を参照）。

#### 【0337】

サブグループ解析の結果は、より若く、より速く進行し（より高いM S S S ）又はベースラインのG d 病巣を持つ患者における潜在的な治療効果を示唆している（図10）。更に、治療効果に対する年齢、ベースラインのG d 病巣及びM S S S の相加的予測効果が多変量解析法を使用して実証された（図11及び図12）。また表9を参照のこと。M S S S でのこれらの知見に基づいて、長年の疾患を持ち進行が遅い歳をとった患者を除く治験集団のサブグループを、修正した組み込み／除外基準（年齢55.3 ベースラインE D S S 6.5、そのベースラインE D S S < 5の場合は疾患期間>10又はそのベースラインE D S S 5の場合は>15の疾患期間の患者を除外）を使用して選択した。有意な治療効果はこのサブグループに対してもまた示された（層別化ログランク検定P-値=0.01；図13）。

10

表9 確認された疾患無増悪期間サブグループ結果のまとめ

サブグループ	全N	CDP@wk 96 プラセボ	CDP@wk96 リツキシマブ	HR	HR 95% CI	P-値（ログランク）
全被験者 (主要解析)	439	38.5%	30.2%	n/a	n/a	0.1442
年齢<51	215	44.9%	27.5%	0.52	(0.32, 0.86)	0.0101
Gd+	107	52.8%	27.4%	0.41	(0.21, 0.80)	0.0069
Gd+ 及び年齢<51	72	51.6%	24.6%	0.33	(0.14, 0.79)	0.0088
Gd+及び年齢<55	93	49.5%	29.1%	0.40	(0.19, 0.84)	0.0126
MSSS >= 5 及び 年齢<55	251	46.8%	29.6%	0.59	(0.38, 0.91)	.0163

20

30

40

#### 【0338】

サブグループ解析は、活動性の疾患のエビデンスを持つP P M S 患者が、確認された疾患無増悪期間並びにベースラインからのE D S S の変化、M S F C 、及び脳M R IでのT 2 病変によって測定して治療関連ベネフィットの有意な臨床的徵候を示すことを示唆している（データは示さず）。プラセボ群における疾患進行の前兆となるように思われ、リツキシマブ群での治療応答を潜在的に予測する独立の因子は、次のものを含んでいた：若い年齢、特に51歳未満；脳M R Iでのベースラインの造影病変の存在；及びより高いM S 重篤度スコア。これらの観察は、適切に選択された進行型発症M S 患者における確認された疾患進行に対するB細胞枯渇の潜在的な治療ベネフィットを支持する仮設の一般化の役割を果たす。

#### 【0339】

この治験はP P M S 集団全体における主要効能を証明できなかったが、サブグループ効能解析は、ベースラインの造影脳M R I 病変を持つ患者が潜在的にリツキシマブでの治療に応答したことを示しており、プラセボに対して治療群において確認された疾患進行のハザード（1-H R ）が57%相対的に減少し、これは、96週で52.8%の非常に高いプラセボ確認疾患進行（C D P ）率によって大きく推進されるが完全にではない（図10）

50

)。51歳未満のPPMS患者にもまたベネフィットがあり、確認された疾患進行のハザードが43%相対的に減少し、プラセボ進行率は44.9%である。造影病変の存在と年齢<51は相關していたが、双方の特性を示す72名の患者の事後解析は、より顕著で明らかな効果を明らかにし、確認された疾患進行のハザードが77%相対的に減少した(表9)。このサブグループでは、51.6%のプラセボ進行率はベースラインの増強MRI病変の全ての患者に対する率より高くはないが、リツキシマブ群における進行の低い率(24.6%)は治療での潜在的により大きなリスク減少を説明する。これらのOLYMPUSプラセボデータは、臨床での自然の履歴観察とPPMS患者のMRI不均一性を実証する(Sastre-Garriga等 Neurology 65(4):633-5 (2005), Ingle等 Brain 126(Pt 11):2528-36 (2003), Tremlett等 Mult Scler. 14(3):314-24 (2008), Tremlett等 Neurology 65(12):1919-23 (2005), Kremenchutzky等 Brain 129(Pt 3):584-94. (2006))。更に、MAGNIMS臨床及びMRIコホート研究は、疾患過程の早期により炎症性のMRI活性を持ち能力障害進行に対して悪い予後を持つPPMS患者のサブセットを記載しており( Ingle等 J. Neurol Neurosurg Psychiatry 76(9):1255-8 (2005))；OLYMPUSプラセボデータはこれらの観察を最初に確認したようである。

#### 【0340】

実施例3：進行型多発性硬化症におけるオクレリズマブの第III相治験

進行型MSの成人におけるプラセボと比較した600mgのオクレリズマブの安全性及び効能を評価するために第III相、無作為化二重盲検、群間、多施設治験が実施される。

#### 【0341】

全体で630名の進行型MS患者(315名が進行型発症、315名が再発発症MS)が登録され、多発性硬化症のタイプ及びサイトによって層別化されたオクレリズマブアームか又はプラセボアームの何れかにあてがわれた(2:1の無作為化)。この治験は全ての患者に対して適用される次の3期間からなる：スクリーニング期間、治療期間及び治療のない追跡期間。治験の最初の過程において、薬物治療(300mgのオクレリズマブ又はプラセボ注入×2)を1日目と15日目に投与した。次の治療過程では、患者に、最後に登録された患者が96週目に投与される最後の治療過程を受けるまで24週毎に投薬された(600mgのオクレリズマブの単一注入)。

#### 【0342】

各治験での薬剤注入の前に、患者は、鎮痛薬/解熱薬、例えばアセトアミノフェン/パラセタモール(1グラム)及び静脈内又は経口抗ヒスタミン薬(例えばジフェンヒドラミン50mg)、及び100mgの静脈内のメチルプレドニゾロン又は等価物での処置を受け、潜在的な注入反応の発生が低減させられる。呼吸器症状(狭窄音、喘鳴又は気管支痙攣)を伴う有害事象共通用語規準(CTCAE)でグレード3又はそれ以上(重篤)の注入反応を示す患者では、気管支拡張薬での更なる治療が指示されうる。

#### 【0343】

常套的な研究室検査が治験を通じて得られ、更なる試験が治験薬治療の過程に続く。免疫パネル、血清ヒト抗ヒト抗体(HAHA)、及び甲状腺試験をまた実施する。全患者の血清試料が薬物動態分析のために集められ、血液試料がB細胞数決定のために集められる。B細胞数はオクレリズマブの薬力学的マーカーとして追跡される。

#### 【0344】

##### 患者集団及び選択基準

この治験に対する標的集団は、重なった再発の病歴を持つか持たない進行型MSの患者を含む。この治験に適格な進行型MSの患者は、改訂されたマクドナルド基準(2005)に従った診断と、再発の不存在下での6ヶ月以上の神経学的機能の実証された不可逆的喪失期間によって特徴付けられる。進行型MS患者での過去の臨床試験において潜在的なリスク因子として同定された基準を使用して、活動的な疾患のエビデンスとより速い能力障害進行の高いリスクを持つ患者が選択される。これらの因子は、より若い年齢、脳脊髄液(CSF)における炎症のエビデンス(オリゴクローナルバンド又は上昇したIgGイ

10

20

30

40

50

ンデックス)、脳MRIでの造影病変、再発に関連しない進行と重なった高い再発活動性、及び能力障害の履歴的により速い蓄積を含む。

#### 【0345】

治験へ志願しその参加に適格な全ての患者を次の組み入れ及び除外基準に従ってスクリーニングする：

組み入れ基準は次のものを含む：

1. 改訂されたマクドナルド基準(2005)に従う多発性硬化症の診断。
2. 臨床的再発に起因させることができない=6ヶ月の間、持続する神経学的機能の実証された不可逆的喪失によって特徴付けられる進行型MS。

3. 年齢18-55歳；

4. 3.0から6.5ポイントのスクリーニング時のEDSS。

5. より低い四肢所見による錐体路系又は歩行に対して機能系(FS)尺度で=2.0のスコア。

6. 例えばIgGインデックスの上昇及び/又は等電点電気泳動により検出されるIgGオリゴクローナルバンドにより示される過去6ヶ月内に文献で実証され又はスクリーニング期間中に得られたCSF検体における次の研究室知見の一つの存在。

7. 次の基準の少なくとも一つの存在：

- ・年齢<50
- ・スクリーニング時又はスクリーニング前の6ヶ月以内の脳MRIでのGd+病変
- ・再発に起因しない過去2年にわたるEDSSの少なくとも1.5ポイントの増加
- ・過去2年における2回の再発

#### 【0346】

除外基準は次のものを含む：

1. スクリーニング時(往診1)における再発寛解型多発性硬化症
2. MS症状の発症からの疾患期間：スクリーニング時にEDSS>5.0の患者では15年を越えるか、又はスクリーニング時にEDSS=5.0の患者では10年を越える。

#### 【0347】

##### 効能解析

主要効能エンドポイントは確認された無増悪期間である。疾患進行は、ベースラインEDSSが2.0と5.5ポイントの間(臨界値含む)ならば、ベースラインEDSSから=1.0ポイントの増加として、あるいはベースラインEDSSが>5.5ポイントならば=0.5の増加として定義され、その変化は他の病因(例えば発熱、同時発生の病気、MS再発又は増悪、又は併用医薬)には起因しない。

#### 【0348】

EDSSは標準的な神経学的検査に基づく；機能系を表すEDSSの7のカテゴリー(錐体、小脳、脳幹、感覚、腸及び膀胱、視覚及び/又は精神、プラス「その他」)を評価し、尺度を付ける(集合的に機能系スコア又はFS)。FSの各スコアは、0から5又は6までの範囲の順位臨床評価尺度である。ついで、これらの評価を、歩行運動に関する観察及び情報及び支援機器の使用との関連で使用し、EDSSスコアを決定する。EDSSは0(正常)から10(死亡)までの0.5ポイント段階での範囲である能力障害スケールである。

#### 【0349】

主要効能エンドポイントを支援する副次的効能エンドポイントは、脳MRIスキャンでのT2病変の全体積のベースラインから120週目までの変化、25フィートの時限歩行のベースラインから120週目までの変化、確認された疾患無増悪期間を、最初の疾患進行後の少なくとも24週(=168日)で生じることの確認と共に含む。

#### 【0350】

##### 再発の評価

患者は治験を通じて各往診時に治療している研究者によって再発について評価され、必要ならば予定外の往診時に往診の間に生じる再発が確認される。プロトコル定義再発の基

10

20

30

40

50

準に合致するためには、再発は M S に起因する新たな又は悪化した神経性症状の出現として定義され、少なくとも 30 日の比較的安定な又は改善している神経性状態が直前に先行する。症状は > 24 時間持続しなければならず、交絡臨床因子（例えば、発熱、感染、傷害、併用医薬に対する有害反応）に起因するものであってはならない。新たな又は悪化した神経性症状には、E D S S について少なくとも半分の段階、又は適切な F S S の一つの 2 ポイント、又は適切な F S S の二以上について 1 ポイントの増加に一致した客観的な神経性悪化症状が伴わなければならない。該変化は、選択される F S S (つまり、錐体、歩行、小脳、脳幹、感覚、又は視覚) に影響を及ぼさなければならない。突発性攣縮、性機能不全、疲労、気分変動又は膀胱又は腸緊急性又は失禁は再発を確立するには十分ではない。

10

### 【 0 3 5 1 】

#### 脳 M R I 画像診断

脳及び頸髄の核磁気共鳴画像診断が、ベースラインの際を含めてこの治験中の複数の時点で得られる。脳 M R I は、各時点での次のスキャンの獲得を含む：T 2 強調 M R I スキャン及び T 1 強調 M R I スキャン（ガドリニウム増強なし）。

### 【 0 3 5 2 】

T 2 病変の全体積のベースラインから 120 週目までの変化と時限 25 フィート歩行を、ランク分散解析を使用してオクレリズマブとプラセボ間で比較する。モデルは、主要解析で着目された二つの層別化因子を含む。

20

### 【 0 3 5 3 】

#### 実施例 4 : 一次性進行型多発性硬化症におけるオクレリズマブの第 I I I 相治験

一次性進行型 M S の成人におけるプラセボと比較したオクレリズマブの 2 種の用量レジメンの一つの安全性及び効能を評価するために第 I I I 相、無作為化二重盲検、群間、多施設治験が実施される。

調査される二種のオクレリズマブ用量レジメンは次の通りである：1) オクレリズマブ 1000 mg 用量レジメン：第 1 回目の治療サイクルに対する 1000 mg の二回注入に次の治療サイクルに対する 1000 mg の単一注入が続くものからなる、及び 2) オクレリズマブ 600 mg 用量レジメン：第 1 回目の治療サイクルに対する 300 mg の二回注入に次の治療サイクルに対する 600 mg の単一注入が続くものからなる。

30

### 【 0 3 5 4 】

全体で 630 名の一次性進行型 M S 患者が登録され、多発性硬化症のタイプ及びサイトによって層別化されたオクレリズマブアームか又はプラセボアームの何れかにあてがわれた (2 : 1 の無作為化)。この治験は全ての患者に対して適用される次の 3 期間からなる：スクリーニング期間、治療期間及び安全性追跡期間。治験の最初の過程において、薬物治療 (300 mg のオクレリズマブ又はプラセボ注入 × 2) を 1 日目と 15 日目に投与する。次の治療過程では、患者に、最後に登録された患者が 96 週目に投与される最後の治療過程を受けるまで 24 週毎に投薬される (オクレリズマブ又はプラセボの単一注入)。

### 【 0 3 5 5 】

各治験での薬剤注入の前に、患者は、鎮痛薬 / 解熱薬、例えばアセトアミノフェン / パラセタモール (1 グラム) 及び静脈内又は経口抗ヒスタミン薬 (例えばジフェンヒドラミン 50 mg)、及び 100 mg の静脈内のメチルプレドニゾロン又は等価物での処置を受け、潜在的な注入反応の発生が低減させられる。呼吸器症状 (狭窄音、喘鳴又は気管支痙攣) を伴う有害事象共通用語規準 (C T C A E) でグレード 3 又はそれ以上 (重篤) の注入反応を示す患者では、気管支拡張薬での更なる治療が指示されうる。

40

### 【 0 3 5 6 】

常套的な研究室検査が治験を通じて得られ、更なる試験が治験薬治療の過程に続く。免疫パネル、血清ヒト抗ヒト抗体 (H A H A)、及び甲状腺試験をまた実施する。全患者の血清試料が薬物動態分析のために集められ、血液試料が B 細胞数決定のために集められる。B 細胞数はオクレリズマブの薬力学的マーカーとして追跡される。

### 【 0 3 5 7 】

50

### 患者集団及び選択基準

この治験に対する標的集団は、一次性進行型MSの患者を含む。この治験に適格な一次性進行型MSの患者は、改訂されたマクドナルド基準（2005）に従った診断によって特徴付けられる。進行型MS患者での過去の臨床試験において潜在的なリスク因子として同定された基準を使用して、活動的な疾患のエビデンスとより速い能力障害進行の高いリスクを持つ患者が選択される。これらの因子は、より若い年齢、脳脊髄液（CSF）における炎症のエビデンス（オリゴクローナルバンド又は上昇したIgGインデックス）、及び能力障害の履歴的により速い蓄積を含む。

#### 【0358】

治験へ志願しその参加に適格な全ての患者を次の組み入れ及び除外基準に従ってスクリーニングする：

組み入れ基準は次のものを含む：

1. 改訂されたマクドナルド基準（2005）に従う一次性進行型多発性硬化症の診断；
2. 年齢18 - 55歳；
3. 3.0から6.5ポイントのスクリーニング時のEDSS。
4. より低い四肢所見による錐体路系に対して機能系（FSS）尺度で = 2.0 のスコア。
5. CSF検体においてIgGインデックスの上昇及び/又は等電点電気泳動により検出されるIgGオリゴクローナルバンドにより示される実験室所見の少なくとも一つのスクリーニング時における存在又は実証された病歴。
6. MS症状の発症からの疾患期間：スクリーニング時に > 5.0 のEDSSを持つ患者において15年未満、又はスクリーニング時に = 5.0 のEDSSの患者において10年未満。

#### 【0359】

除外基準は次のものを含む：

1. スクリーニング時（往診1）における再発寛解型、二次性進行型、又は進行性再発性多発性硬化症の病歴。

#### 【0360】

##### 効能解析

主要効能エンドポイントは確認された無増悪期間である。疾患進行は、ベースラインEDSSが2.0と5.5ポイントの間（臨界値含む）ならば、ベースラインEDSSから=1.0ポイントの増加として、あるいはベースラインEDSSが>5.5ポイントならば=0.5の増加として定義され、その変化は他の病因（例えば発熱、同時発生の病気、MS再発又は増悪、又は併用医薬）には起因しない。

#### 【0361】

EDSSは標準的な神経学的検査に基づく；機能系を表すEDSSの7のカテゴリー（錐体、小脳、脳幹、感覚、腸及び膀胱、視覚及び/又は精神、プラス「その他」）を評価し、尺度を付ける（集合的に機能系スコア又はFSS）。FSSの各スコアは、0から5又は6までの範囲の順位臨床評価尺度である。ついで、これらの評価を、歩行運動に関する観察及び情報及び支援機器の使用との関連で使用し、EDSSスコアを決定する。EDSSは0（正常）から10（死亡）までの0.5ポイント段階での範囲である能力障害尺度である。

#### 【0362】

主要効能エンドポイントを支援する副次的効能エンドポイントは、脳MRIスキャンでのT2病変の全体積のベースラインから120週目までの変化、確認された疾患無増悪期間を、最初の疾患進行後の少なくとも24週（=168日）で生じることの確認と共に含む。

#### 【0363】

##### 再発の評価

患者は治験を通じて各往診時に治療している研究者によって再発について評価され、必要ならば予定外の往診時に往診の間に生じる再発が確認される。プロトコル定義再発の基

10

20

30

40

50

準に合致するためには、再発は M S に起因する新たな又は悪化した神経性症状の出現として定義され、少なくとも 30 日の比較的安定な又は改善している神経性状態が直前に先行する。症状は > 24 時間持続しなければならず、交絡臨床因子（例えば、発熱、感染、傷害、併用医薬に対する有害反応）に起因するものであってはならない。新たな又は悪化した神経性症状には、E D S S について少なくとも半分の段階、又は適切な F S S の一つの 2 ポイント、又は適切な F S S の二以上について 1 ポイントの増加に一致した客観的な神経性悪化症状が伴わなければならない。該変化は、選択される F S S (つまり、錐体、歩行、小脳、脳幹、感覚、又は視覚) に影響を及ぼさなければならない。突発性攣縮、性機能不全、疲労、気分変動又は膀胱又は腸緊急性又は失禁は再発を確立するには十分ではない。

10

## 【 0 3 6 4 】

## 脳 M R I 画像診断

脳及び頸髄の核磁気共鳴画像診断が、ベースラインの際を含めてこの治験中の複数の時点得られる。脳 M R I は、各時点での次のスキャンの獲得を含む：T 2 強調 M R I スキャン及び T 1 強調 M R I スキャン（ガドリニウム増強なし）。

## 【 0 3 6 5 】

T 2 病変の全体積のベースラインから 120 週目までの変化と時限 25 フィート歩行を、ランク分散解析を使用してオクレリズマブとプラセボ間で比較する。モデルは、主要解析で着目された二つの層別化因子を含む。

【 図 1 A 】

可変軽鎖ドメインの配列アインメント												
	FR1		CDR1		FR2		CDR2		FR3		FR4	
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	abc	110
2H7	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC	[ RASSSVS-YMH ]	WYQQKP	*****	***	**	***	*				
hu2H7. v16	DIQMKTQSPSSLSASVGDRVTITC	[ RASSSVS-YMH ]	WYQQKP	*****	***	**	***	*				
hum κI	DI QMFOQSPSSLSASVGDRVTITC	[ RASQSISNYLA ]	WYQQKP	*****	***	**	***	*				
2H7	GSSPKPWIY [ APSNLAS ]	GVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEA	*****	*	*	***	***	****				
hu2H7. v16	GKAPKPLIY [ APSNLAS ]	GVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQP	*	**	***	*						
hum κI	GKAPKLLI Y [ AASSLSES ]	GVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQP										
2H7	EDAAATYYC [ QQWSFNPP ]	FGAGTKLELRK	*		*	**	***					
hu2H7. v16	EDFATYYC [ QQWSFNPP ]	FGQGTTKVEIKR	*****	*								
hum κI	EDFATYYC [ QQYNSLPWT ]	FGQGTTKVEIKR										

FIG. 1A

【 図 1 B 】

可変重鎖ドメインの配列アインメント												
	FR1		CDR1		FR2		CDR2		FR3		FR4	
	10	20	30	40	50	a	60	70	80	90	100abcde	110
2H7	QAYLQOSGAELVRPGASVIMSCAKS	[ GYTFTSYNMH ]	WVKQT	*****	*	*	***	*	***	*	*	*
hu2H7. v16	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	[ GYTFTSYNMH ]	WVRQA	*	*	*	***	*	***	*	*	*
hum κI	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	[ GFTFSSYAMS ]	WVRQA									
2H7	PROGLEWIG [ AIYPGNQDTSYNQKFKG ]	KATLTVDKSSSTAYM	*****	*	*	***	***	***	***	***	*	*
hu2H7. v16	PGKGLEWVG [ AIYPGNQDTSYNQKFKG ]	RFTISVDKSNTLYL	*	**	***	****	***	***	***	***	*	*
hum κI	PGKGLEWA [ VISGDGGSTYYADSVKG ]	RFTISRDNSKNTLTL										
2H7	QLSSLTSEDSAVYFCAR	[ VVYYSNSWYFDV ]	WGTGTTVSS	***	*	*	***	*	***	*	*	*
hu2H7. v16	QMNSLRAEDTAVYYCAR	[ VVYYSNSWYFDV ]	WGQGTLTVSS	*****	*	*	***	*	***	*	*	*
hum κI	QMNSLRAEDTAVYYCAR	[ GRVGYSLY---DY ]	WGQGTLTVSS									

FIG. 1B

【 図 2 】

ヒト化 2H7.v16 軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVYMHYQQKPGKAPKPLIYAPSNLASGVPSRFSGSGSGDFTLTISLQPDEFATYYCQQWSNFPPTFGQGTKVIEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSFTGSVVCNNFYFPEAKVQWKVDNALQSGNSQEVSQECDKSTSYLSSLTLSKADYEKKHVYACEVTHQGLSPVTKFSNRGEC (SEQ ID NO:13)

**FIG. 2**

【 図 3 】

ヒト化 2H7.v16 重鎖

EVLQVESGGGLVCPGGSRLSCAASGYTFTSYNMHWVRQAPGKGLEWVGAIYPGNGDTSYNQKFGRFTISVDKSKNLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVYYNSWYFDFVWGGQGTLTVVSSATKGPSVFPLAPSSKTSSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTTPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYICVNHWNPNSKTDVKKVEPKSCDTHCTPPCPAPPELLGGPSVFLFPKPKDMLNSRTEPVTCVVDSHEDPEVFKNHYVGDVEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHODWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSIAGKQQPREQVYTLPPSREEMTKQNSLTLVKGFYPSDIAVEWSNGOPENNYTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMIEALI-HIYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:14)

FIG. 3

【 図 4 】

ヒト化 2H7.v31 重鎖

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMHWVRQAPCKGLEWVGAIYPCNGDTSYNQKFKGRFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCARVVVYSNSWYFDVWGGGLTVVTSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGVLKDVFPEPVTVWSNGSALTSGVHTFPALVQSSGLYSLSSVVTVPVSSLLQTGYCINVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDTHCTPPCPAPEELLGGPSVFLVPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDSHEPVEKFNVWYDGVEVHNAAKTKPREQGYNATYRVSVLTVLHNDWLNGKEYKVKVSNKALPAPIAATISAKGQPREQPYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVAWEWSNGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQQNWFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPKGK (SEQ ID NO:15)

**FIG. 4**

〔 図 6 〕

重鎖アラインメント

hu2H7_v16	1	EVOLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMHW	
hu2H7_v511		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMHW	
hu2H7_v16	37	52a	82abc
		VRQAPGKGLEWVGAIYPPNGDTSYNOKFKGRFTISYDKSKNTLYLQMNSL	
hu2H7_v511		VRQAPGKGLEWVGAIYPPNGATSYNQKFKGRFTISYDKSKNTLYLQMNSL	
hu2H7_v16	83	100abcde	113
		RAEDTAVYYCARVYYYSNSYWYFDWVGQGTLTVSS	
hu2H7_v511		RAEDTAVYYCARVYYYSYRWWYFDWVGQGTLTVSS	
hu2H7_v16	118		
		ASTKGPSVFPLAPS	
hu2H7_v511		ASTKGPSVFPLAPS	
hu2H7_v16	132		
		SKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS	
hu2H7_v511		SKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS	
hu2H7_v16	182		
		LSSVVTPSSGLTGQTICCNVNHKPNSNTKVDDKKVEPKSCDKTHTCPCPA	
hu2H7_v511		LSSVVTPSSGLTGQTICCNVNHKPNSNTKVDDKKVEPKSCDKTHTCPCPA	
hu2H7_v16	232		
		PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEPVTCVVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDG	
hu2H7_v511		PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEPVTCVVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDG	
hu2H7_v16	282		
		VEVHNAKTKPREEQNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP	
hu2H7_v511		VEVHNAKTKPREEQNYATRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNALPAP	
hu2H7_v16	332		
		IETKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNOVSITCLVKGFYPSDIAVEW	
hu2H7_v511		IAATISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNOVSITCLVKGFYPSDIAVEW	
hu2H7_v16	382		
		ESNGOPENNNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEA	
hu2H7_v511		ESNGOPENNNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEA	
hu2H7_v16	432	447	
		LHNHYTQKSLSLSPGK	
hu2H7_v511		LHNHYTQKSLSLSPGK	

【 図 5 】

軽鎖アラインメント

huH7. v 16	1	32
	DIQMTQSP <del>SSLSASVGDRVTITCRASSSVY</del> HWYQQKPGKAPKPLIYAP	*
huH7. v 511		DIQMTQSP <del>SSLSASVGDRVTITCRASSSVY</del> LHWYQQKPGKAPKPLIYAP
huH7. v 16	52	
	SNLASGVPSRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOWSFNPPPTFGQQ	*
huH7. v 511		SNLASGVPSRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOWAFNPPPTFGQQ
huH7. v 16	102	
	TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC <del>NNFYPREAKVQWKD</del>	*
huH7. v 511		TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC <del>NNFYPREAKVQWKD</del>
huH7. v 16	152	
	NA <del>LOSGNSQEVS</del> T <del>EQDSKDSTY</del> LSL <del>STLT</del> SKADYEKHKVYACEVTHQGL	*
huH7. v 511		NA <del>LOSGNSQEVS</del> T <del>EQDSKDSTY</del> LSL <del>STLT</del> SKADYEKHKVYACEVTHQGL
huH7. v 16	202	214
	SSPVTKSFNRGEC	*
huH7. v 511		SSPVTKSFNRGEC

**FIG. 5**

【 図 7 】

投薬日	群	治療期間			非治療期間		
		第1サイクル 1日目	第1サイクル 15日目	96回治療実施期間(4回の治療サイクル)	第2サイクル <sup>a)</sup>	第3サイクル <sup>b)</sup>	第4サイクル <sup>c)</sup>
28日	A (100 mg/ 用量レジン)	ナフチリズマブ 1000 mg I.v.					
	B (600 mg/ 用量レジン)	オフレリズマブ 600 mg I.v.					
	C (ラセボ) <sup>d)</sup>	---	---	---	ラセボ 300 mg I.v.	ラセボ 300 mg I.v.	ラセボ 300 mg I.v.
	D <sup>e)</sup> (Avonex) <sup>f)</sup>	---	---	---	---	---	アボネックス 30 mcg I.m.

1. 各治療サイクリは24回の期間である。4日をかけて2回の睡眠内注入を受ける。主要解釈のためのデータベース開設までの間、B、C群の盲検化を維持するため、B群がA群にオクルソリマード（C群）とする。2. 性別による差異は、性別による差異は、性別による差異はない。しかし、第2治療サイクリ投与を受けなかった被験者

1. 1回の治療サイクリは4週（つまり1ヶ月）である。4日をかけて2回の睡眠内注入を受ける。主要解釈のためのデータベース開設までの間、B、C群の盲検化を維持するため、B群がA群にオクルソリマード（C群）とする。

2. 性別による差異は、性別による差異は、性別による差異はない。しかし、第2治療サイクリ投与を受けなかった被験者

1. 1回の治療サイクリは4週（つまり1ヶ月）である。4日をかけて2回の睡眠内注入を受ける。主要解釈のためのデータベース開設までの間、B、C群の盲検化を維持するため、B群がA群にオクルソリマード（C群）とする。

2. 性別による差異は、性別による差異は、性別による差異はない。しかし、第2治療サイクリ投与を受けなかった被験者

FIG. 6

7

【図 8】

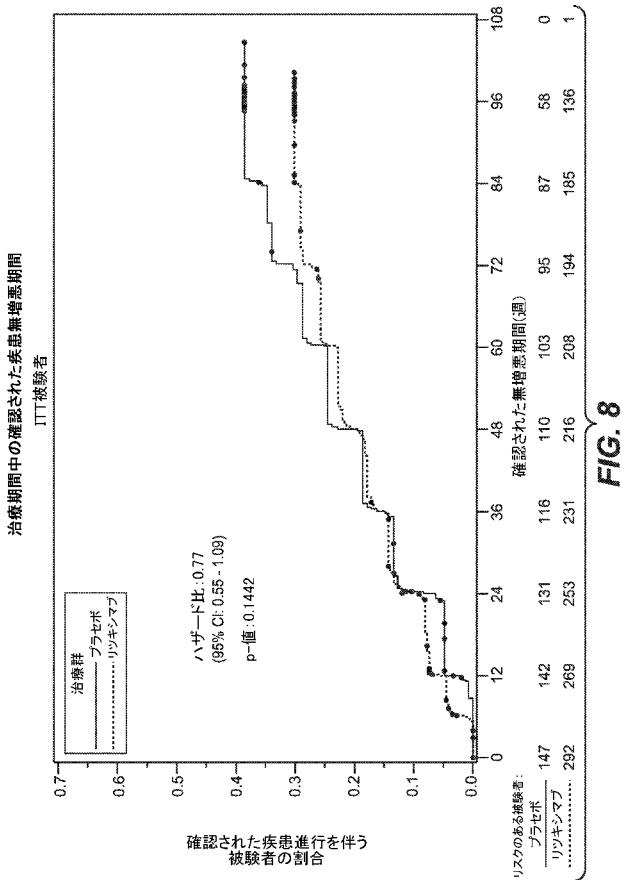


FIG. 8

【図 9】

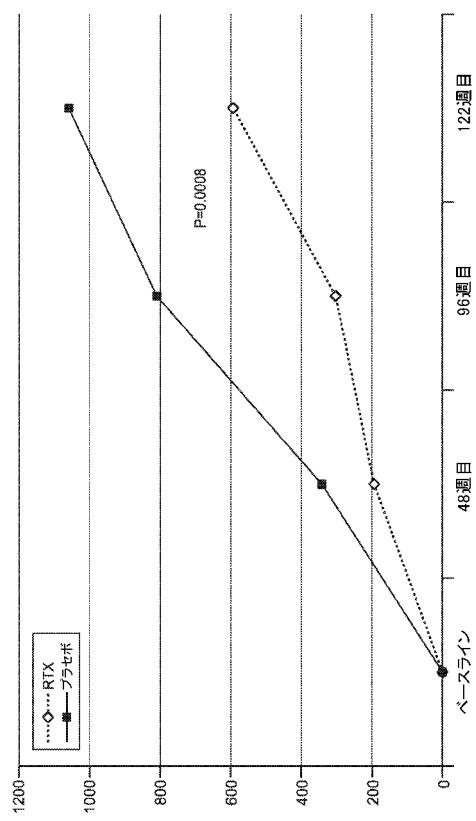
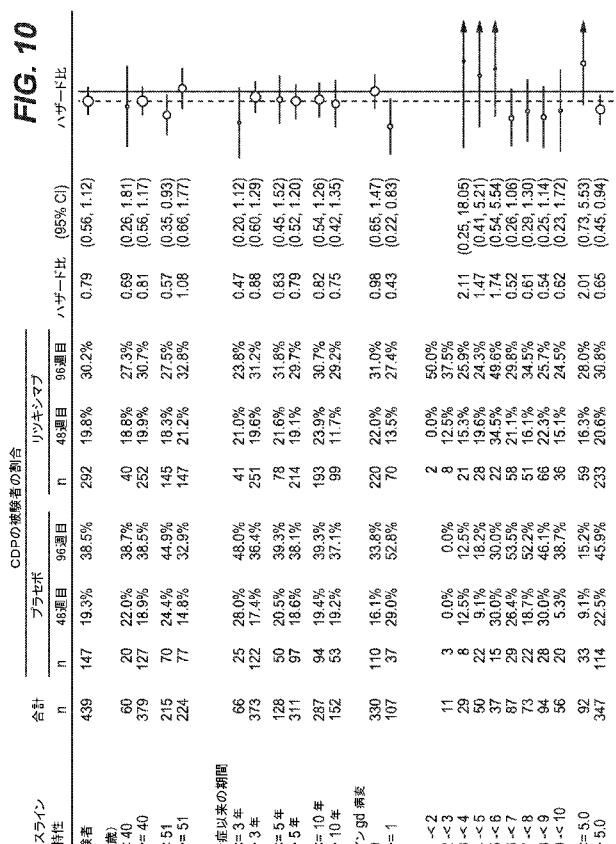


FIG. 9

【図 10】



【図 11A】

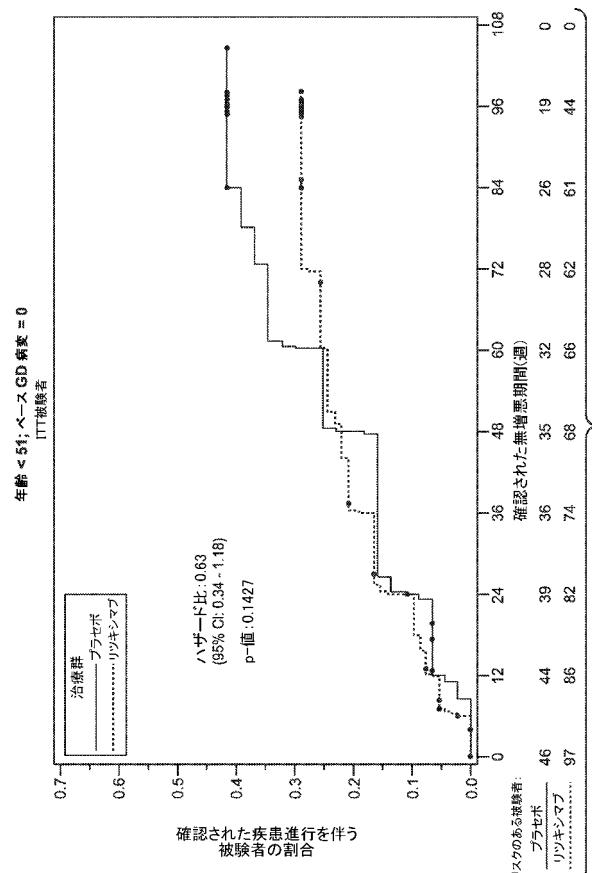


FIG. 11A

【図 11B】

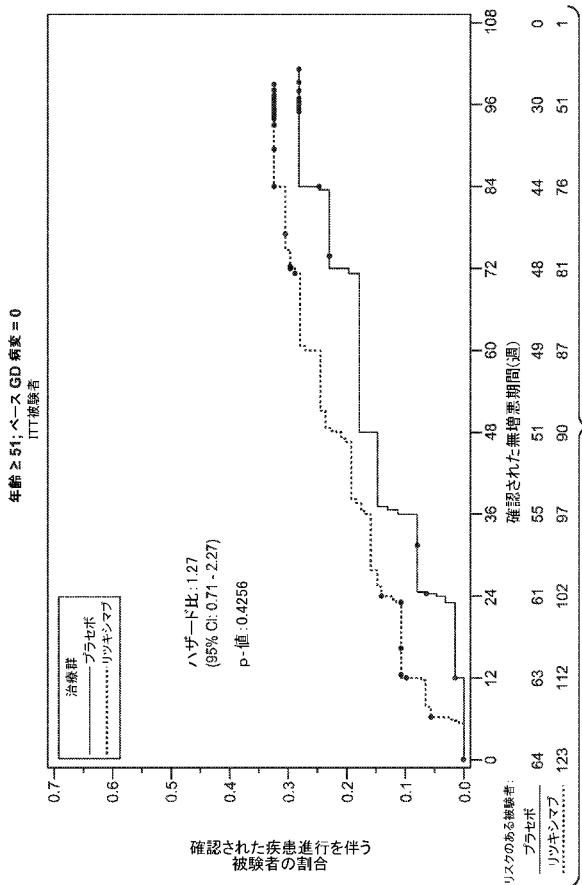


FIG. 11B

【図 11C】

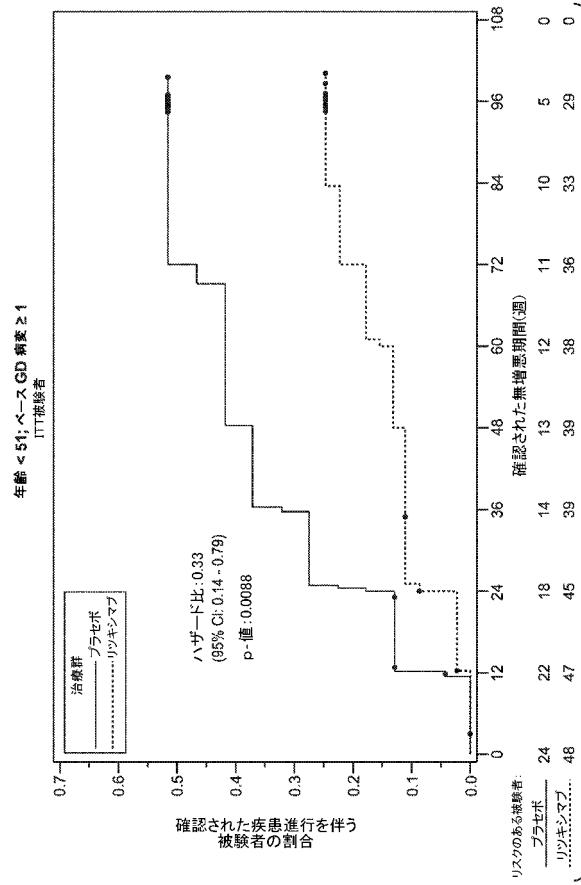


FIG. 11C

【図 11D】

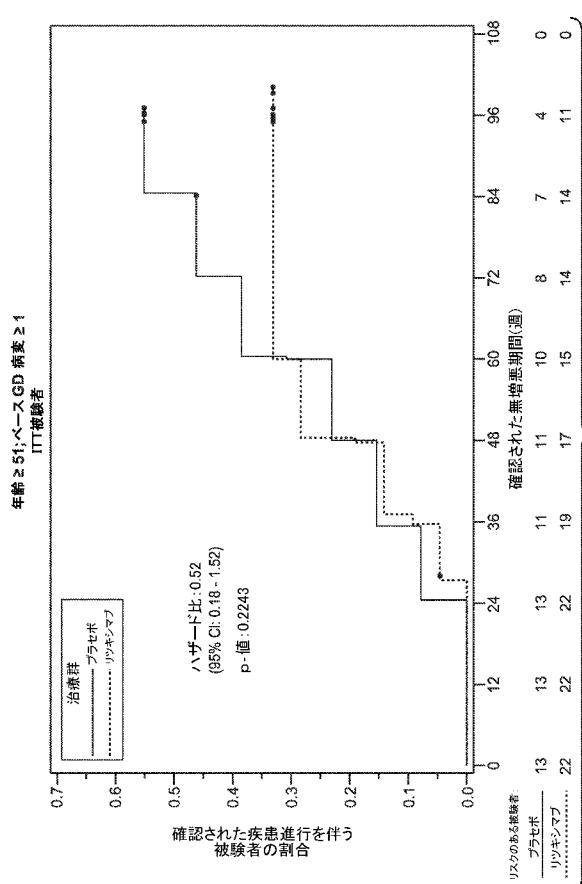


FIG. 11D

【図 12A】

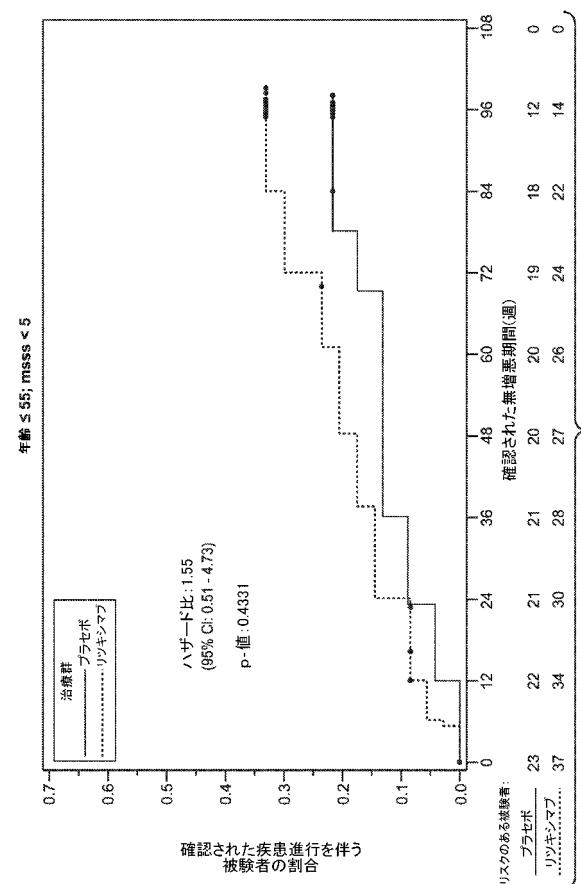


FIG. 12A

【図 1 2 B】

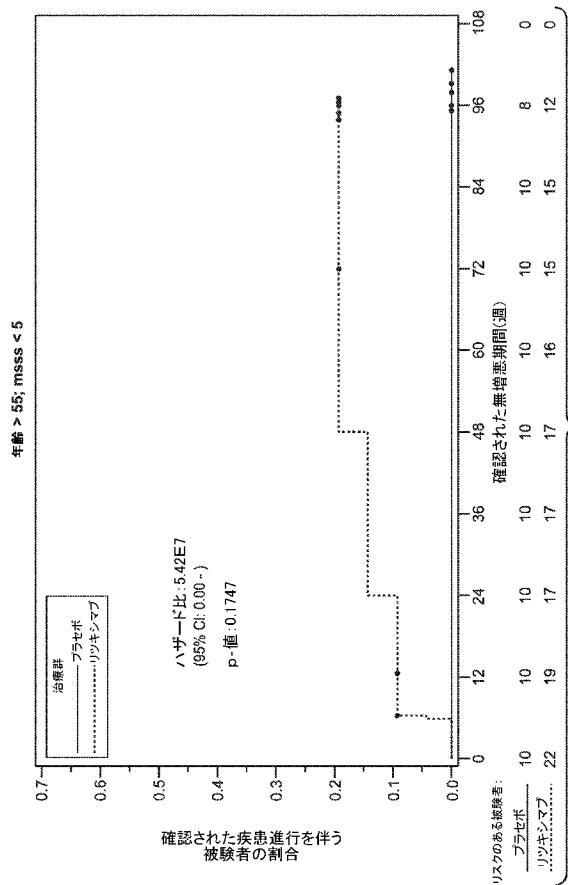


FIG. 12B

【図 1 2 C】

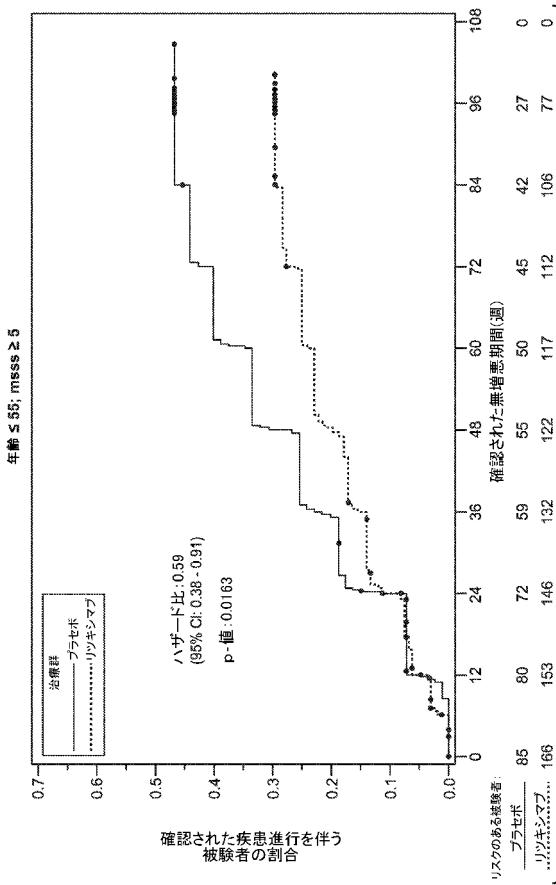


FIG. 12C

【図 1 2 D】

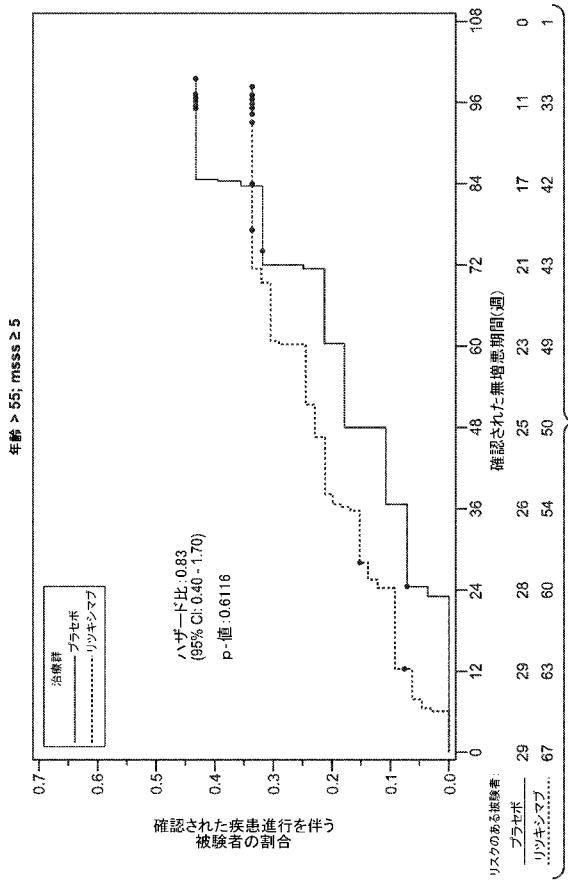


FIG. 12D

【図 1 3】

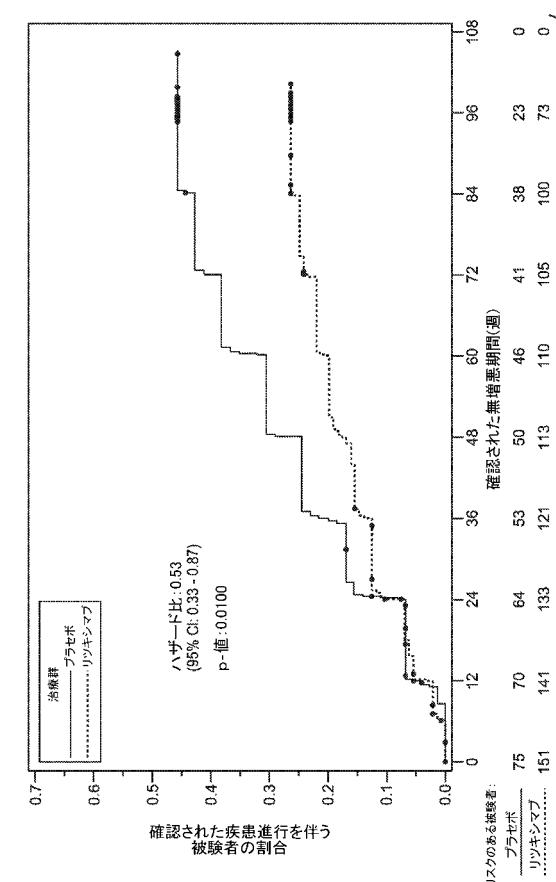


FIG. 13

【配列表】

2012502919000001.app

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2009/057151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K39/395 C07K16/28 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K C07K A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PETEREIT HELA-F ET AL: "EFFECTIVE SUPPRESSION OF CEREBROSPINAL FLUID B CELLS BY RITUXIMAB AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS" ARCHIVES OF NEUROLOGY, AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, CHICAGO, IL, US, vol. 62, no. 10, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 1641-1642, XP009085305 ISSN: 0003-9942 the whole document	1-35, 37, 38

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  9 February 2010	Date of mailing of the international search report  01/07/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Morawetz, Renate

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2009/057151

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MONSON NANCY L ET AL: "EFFECT OF RITUXIMAB ON THE PERIPHERAL BLOOD AND CEREBROSPINAL FLUID B CELLS IN PATIENTS WITH PRIMARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS"            ARCHIVES OF NEUROLOGY, AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, CHICAGO, IL, US,            vol. 62, no. 2,            1 February 2005 (2005-02-01), pages 258-264, XP009085313            ISSN: 0003-9942            the whole document</p> <p>-----</p>	1-35,37, 38
Y	<p>HAWKER K: "B-cell-targeted treatment for multiple sclerosis: Mechanism of action and clinical data"            CURRENT OPINION IN NEUROLOGY, RAPID SCIENCE PUBLISHERS, LONDON, GB,            vol. 21, no. SUPPL 1,            1 April 2008 (2008-04-01), pages S19-S25, XP008102094            ISSN: 1350-7540            the whole document</p> <p>-----</p>	1-35,37, 38
Y	<p>HAWKER KS ET AL: "Efficacy and safety of rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial"            MULTIPLE SCLEROSIS, SAGE PUBLICATIONS, BASINGSTOKE, GB,            vol. 14, 26 August 2008 (2008-08-26), page S299, XP009128819            ISSN: 1352-4585            the whole document</p> <p>-----</p>	1-35,37, 38
Y	<p>WO 2005/117978 A (GENENTECH INC [US]; FROHNA PAUL A [US])            15 December 2005 (2005-12-15)            the whole document</p> <p>-----</p>	1-35,37, 38
A	<p>HAUSER STEPHEN L ET AL: "B-cell depletion with Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis"            NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 358, no. 7, February 2008 (2008-02), pages 676-688, XP002567454            ISSN: 0028-4793            the whole document</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2009/057151
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BAR-OR AMIT ET AL: "Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial" ANNALS OF NEUROLOGY, vol. 63, no. 3, March 2008 (2008-03), pages 395-400, XP002567455 ISSN: 0364-5134 the whole document	
A	CROSS A H ET AL: "Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients" JOURNAL OF NEUROIMMUNOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, XX, vol. 180, no. 1-2, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 63-70, XP025039481 ISSN: 0165-5728 [retrieved on 2006-11-01] the whole document	
A	MCDONALD W I ET AL: "RECOMMENDED DIAGNOSTIC CRITERIA FOR MULTIPLE SCLEROSIS: GUIDELINES FROM THE INTERNATIONAL PANEL ON THE DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS" ANNALS OF NEUROLOGY, JOHN WILEY AND SONS, BOSTON, US, vol. 50, no. 1, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 121-127, XP009053064 ISSN: 0364-5134 the whole document	
A	ROXBURGH R H S R ET AL: "Multiple sclerosis severity score - Using disability and disease duration to rate disease severity" NEUROLOGY, vol. 64, no. 7, April 2005 (2005-04), pages 1144-1151, XP002567456 ISSN: 0028-3878 the whole document	
A	GROUIN J -M ET AL: "Subgroup analyses in randomized clinical trials: Statistical and regulatory issues" JOURNAL OF BIOPHARMACEUTICAL STATISTICS 2005 US, vol. 15, no. 5, 2005, pages 869-882, XP009129300 ISSN: 1054-3406 1520-5711 the whole document	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2009/057151
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WANG RUI ET AL: "Statistics in medicine - Reporting of subgroup analyses in clinical trials"          NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE,          vol. 357, no. 21, November 2007 (2007-11),          pages 2189-2194, XP002567458          ISSN: 0028-4793          the whole document</p> <p>-----</p>	
A	<p>WOLINSKY JERRY S ET AL: "Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial"          ANNALS OF NEUROLOGY,          vol. 61, no. 1, January 2007 (2007-01),          pages 14-24, XP002567459          ISSN: 0364-5134          the whole document</p> <p>-----</p>	
P,X	<p>HAWKER KATHLEEN ET AL: "Rituximab in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Trial"          ANNALS OF NEUROLOGY,          vol. 66, no. 4,          9 September 2009 (2009-09-09), pages          460-471, XP002567460          ISSN: 0364-5134          the whole document</p> <p>-----</p>	1-35,37, 38
T	<p>HARTUNG HANS-PETER ET AL: "Bleak prospects for primary progressive multiple sclerosis therapy: downs and downs, but a glimmer of hope."          ANNALS OF NEUROLOGY OCT 2009,          vol. 66, no. 4, October 2009 (2009-10),          pages 429-432, XP009129053          ISSN: 1531-8249          the whole document</p> <p>-----</p>	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/US2009/057151

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 36 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Rule 39.1(iii) PCT - Scheme, rules and method for doing business**
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see additional sheet**

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**see ANNEX**

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2009/057151

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-38

A method of treating progressive multiple sclerosis in a patient comprising administering to the patient an effective amount of an anti-CD20 antibody, wherein treatment is based upon the patient having one or more characteristics selected from the group consisting of (a) an age less than about 55 years, (b) one or more gadolinium staining lesions, (c) at least about a one point increase in Expanded Disability Status Scale (EDSS) over two years prior to starting treatment, and (d) a Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) greater than about 5 points; and subject-matter related thereto.

---

2. claims: 39-47

A method of treating multiple sclerosis in a patient comprising administering an effective amount of ocrelizumab to the patient to provide an initial ocrelizumab exposure of between about 0.3 to about 0.6 grams followed by a second ocrelizumab exposure of between about 0.3 to about 0.6 grams, the second exposure not being provided until from about 16 to 60 weeks from the initial exposure, and each of the ocrelizumab exposures is provided to the patient as one or two doses of ocrelizumab; and subject-matter related thereto.

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No PCT/US2009/057151
---

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005117978	A 15-12-2005	AR 049200 A1	05-07-2006
		AU 2005249566 A1	15-12-2005
		BR PI0510915 A	13-11-2007
		CA 2566979 A1	15-12-2005
		CN 1993143 A	04-07-2007
		EP 1753455 A2	21-02-2007
		JP 2008501712 T	24-01-2008
		KR 20070029733 A	14-03-2007
		RU 2384345 C2	20-03-2010
		SV 2006002132 A	20-04-2006
		ZA 200610158 A	30-07-2008

---

フロントページの続き

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

(72)発明者 チン , ピーター , エス .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94107 , サン フランシスコ , ユニット 329 ,  
フォルサム ストリート 855

F ターム(参考) 4C085 AA13 AA14 BB17 CC23 EE01