

(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2013-504598

(P2013-504598A)

(43) 公表日 平成25年2月7日 (2013. 2. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 5
A 6 1 P 17/06 (2006. 01)	A 6 1 P 17/06 Z N A	4 H 0 4 5
C 0 7 K 16/24 (2006. 01)	C 0 7 K 16/24	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 243 頁)

(21) 出願番号 特願2012-528988 (P2012-528988) (86) (22) 出願日 平成22年9月14日 (2010. 9. 14) (85) 翻訳文提出日 平成24年5月10日 (2012. 5. 10) (86) 国際出願番号 PCT/US2010/048771 (87) 国際公開番号 W02011/032148 (87) 国際公開日 平成23年3月17日 (2011. 3. 17) (31) 優先権主張番号 61/245, 967 (32) 優先日 平成21年9月25日 (2009. 9. 25) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 61/297, 623 (32) 優先日 平成22年1月22日 (2010. 1. 22) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 61/360, 299 (32) 優先日 平成22年6月30日 (2010. 6. 30) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 391008788 アボット・ラボラトリーズ ABBOTT LABORATORIES アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット パーク アボット パーク ロード 1 0 0 (71) 出願人 502104228 アボット ゲーエムベーハー ウント カ ンパニー カーゲー ドイツ連邦共和国 6 5 2 0 5 ヴィース バーデン、マックス・プランク・リング 2 (74) 代理人 110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乾癬を治療するための方法

(57) 【要約】

本発明は、I L-1 2および／またはI L-2 3のp 4 0サブユニットに結合することができる抗体を対象に投与することによって、対象における乾癬を治療する方法を提供する。

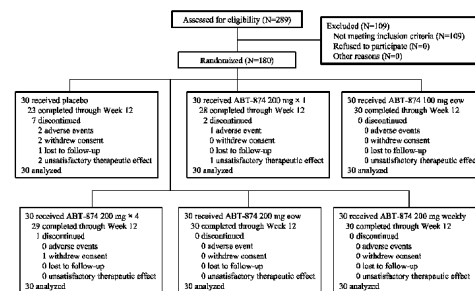


Fig. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における乾癬を治療するための方法であって、対象に、第一の用量の I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を周期性に従って投与すること、および第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を同じ周期性に従って投与することを含み、よって対象における乾癬を治療する方法。

【請求項 2】

対象における乾癬を治療するための方法であって、対象に、第一の用量の I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を第一の周期性に従って投与すること、および第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を第二の周期性に従って投与することを含み、よって対象における乾癬を治療する方法。

10

【請求項 3】

抗体またはその抗原結合部分の第一の用量が、少なくとも約 1 0 0 m g から約 2 0 0 m g である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 4】

抗体またはその抗原結合部分の第一の用量が、少なくとも約 1 0 0 m g である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 5】

抗体またはその抗原結合部分の第一の用量が、少なくとも約 2 0 0 m g である、請求項 1 または 2 の方法。

20

【請求項 6】

抗体またはその抗原結合部分の第二の用量が、少なくとも約 2 0 0 m g である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 7】

抗体またはその抗原結合部分の第二の用量が、少なくとも約 1 0 0 m g である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 8】

抗体またはその抗原結合部分の第二の用量が、抗体またはその抗原結合部分の第一の用量と同じである、請求項 1 または 2 の方法。

30

【請求項 9】

抗体またはその抗原結合部分の第二の用量が、抗体またはその抗原結合部分の第一の用量と異なる、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 1 0】

抗体またはその抗原結合部分の第二の用量が、抗体またはその抗原結合部分の第一の用量の約 4 0 から 6 0 % である、請求項 9 の方法。

【請求項 1 1】

抗体またはその抗原結合部分の第二の用量が、抗体またはその抗原結合部分の第一の用量の約 1 9 0 から 2 1 0 % である、請求項 9 の方法。

40

【請求項 1 2】

抗体またはその抗原結合部分の投与の周期性が、約 1 週間に 1 回である、請求項 1 の方法。

【請求項 1 3】

抗体またはその抗原結合部分の投与の周期性が、約 2 週間に 1 回である、請求項 1 の方法。

【請求項 1 4】

抗体またはその抗原結合部分の投与の周期性が、約 4 週間に 1 回である、請求項 1 の方法。

【請求項 1 5】

50

抗体またはその抗原結合部分の投与の第一の周期性が、約 1 週間に 1 回である、請求項 2 の方法。

【請求項 16】

抗体またはその抗原結合部分の投与の第一の周期性が、約 2 週間に 1 回である、請求項 2 の方法。

【請求項 17】

抗体またはその抗原結合部分の投与の第一の周期性が、約 4 週間に 1 回である、請求項 2 の方法。

【請求項 18】

抗体またはその抗原結合部分の投与の第二の周期性が、約 1 週間に 1 回である、請求項 2 の方法。 10

【請求項 19】

抗体またはその抗原結合部分の投与の第二の周期性が、約 2 週間に 1 回である、請求項 2 の方法。

【請求項 20】

抗体またはその抗原結合部分の投与の第二の周期性が、約 4 週間に 1 回である、請求項 2 の方法。

【請求項 21】

抗体またはその抗原結合部分の投与の第二の周期性が、約 30 から 200 日間に 1 回である、請求項 2 の方法。 20

【請求項 22】

第一の周期性の継続期間が、約 12 週間である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 23】

第一の周期性の継続期間が、約 8 週間である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 24】

第一の周期性の継続期間が、約 4 週間である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 25】

第一の周期性の継続期間が、約 2 週間である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 26】

第一の周期性の継続期間が、約 1 週間である、請求項 1 または 2 の方法。 30

【請求項 27】

第二の周期性の継続期間が、約 60 週間である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 28】

第二の周期性の継続期間が、約 44 週間である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 29】

第二の周期性の継続期間が、約 12 週間である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 30】

第二の周期性の継続期間が、約 4 週間である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 31】

第二の周期性の継続期間が、約 2 週間である、請求項 1 または 2 の方法。 40

【請求項 32】

第二の周期性の継続期間が、約 1 週間である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 33】

第二の周期性の継続期間が、少なくとも約 12 週間である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 34】

第二の周期性の継続期間が、少なくとも約 44 週間である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 35】

第二の周期性の継続期間が、少なくとも約 60 週間である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 36】

第二の用量が、対象に、乾癬のフレアの際に投与される、請求項 1 または 2 の方法。 50

【請求項 37】

第二の用量が、対象に、乾癬のフレアの前に投与される、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 38】

乾癬のフレアが、乾癬面積および重度指数（P A S I）90 応答の喪失により示される、請求項 36 または 37 の方法。

【請求項 39】

乾癬のフレアが、乾癬面積および重度指数（P A S I）75 応答の喪失である、請求項 36 または 37 の方法。

【請求項 40】

乾癬のフレアが、乾癬面積および重度指数（P A S I）50 応答の喪失である、請求項 36 または 37 の方法。

【請求項 41】

P A S I 応答の喪失が、単一の身体領域の P A S I 応答の喪失である、請求項 38 から 40 のいずれか一項の方法。

【請求項 42】

P A S I 応答の喪失が、2つの身体領域の P A S I 応答の喪失である、請求項 38 から 40 のいずれか一項の方法。

【請求項 43】

P A S I 応答の喪失が、3つの身体領域の P A S I 応答の喪失である、請求項 38 から 40 のいずれか一項の方法。

【請求項 44】

P A S I 応答の喪失が、4つの身体領域の P A S I 応答の喪失である、請求項 38 から 40 のいずれか一項の方法。

【請求項 45】

身体領域が、体幹、下肢、上肢ならびに頭部および頸部からなる群より選択される、請求項 41 から 44 のいずれか一項の方法。

【請求項 46】

乾癬のフレアが、無または最小限の医師の全体的評価（P G A）評点の喪失である、請求項 36 または 37 の方法。

【請求項 47】

乾癬が、慢性の乾癬である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 48】

乾癬が、対象の $\geq$ 約 20%の体表面積を冒す慢性の乾癬である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 49】

乾癬が、尋常性乾癬である、請求項 1 または 2 の方法。

【請求項 50】

尋常性乾癬が、中等度から重度の尋常性乾癬である、請求項 49 の方法。

【請求項 51】

抗体が、皮下投与される、請求項 1 から 50 のいずれか一項の方法。

【請求項 52】

対象における乾癬を治療するための方法であって、対象に、I L-12 および／または I L-23 の p 40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の周期性に従って投与することを含み、よって対象における乾癬を治療する方法。

【請求項 53】

対象における乾癬を治療するための方法であって、対象に、I L-12 および／または I L-23 の p 40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、約 12 週間に 1 回の周期性に従って投与することを含み、よって対象における乾癬を治療する方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 4】

対象における乾癬を治療するための方法であって、対象に、

- a) 第一の用量の I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分および
 - b) 第一の用量の約 4 0 から 6 0 % である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 1 2 週間に 1 回の周期性に従って、
- 投与することを含み、よって対象における乾癬を治療する方法。

【請求項 5 5】

対象が、少なくとも 0 または 1 の P G A スコアを達成する、請求項 5 2 から 5 4 のいずれか一項の方法。

10

【請求項 5 6】

対象が、少なくとも P A S I 7 5 応答を達成する、請求項 5 2 から 5 4 のいずれか一項の方法。

【請求項 5 7】

対象が、少なくとも P A S I 9 0 応答を達成する、請求項 5 2 から 5 4 のいずれか一項の方法。

【請求項 5 8】

対象が、少なくとも P A S I 1 0 0 応答を達成する、請求項 5 2 から 5 4 のいずれか一項の方法。

【請求項 5 9】

対象が、0 または 1 の P G A スコアを少なくとも 4 週間維持する、請求項 5 5 の方法。

20

【請求項 6 0】

対象が、P A S I 7 5 応答を少なくとも 4 週間維持する、請求項 5 6 の方法。

【請求項 6 1】

対象が、P A S I 9 0 応答を少なくとも 4 週間維持する、請求項 5 7 の方法。

【請求項 6 2】

第一の用量が、少なくとも約 2 0 0 m g である、請求項 5 2 から 6 1 のいずれか一項の方法。

【請求項 6 3】

第二の用量が、少なくとも約 1 0 0 m g である、請求項 5 2 から 6 1 のいずれか一項の方法。

30

【請求項 6 4】

対象における乾癬を治療するための方法であって、対象に、

- a) 第一の用量の I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第一の周期性に従って、
 - b) 第一の用量の約 4 0 から 6 0 % である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第二の周期性に従って、
- 投与することを含み、よって対象における乾癬を治療する方法。

【請求項 6 5】

第一の用量が、少なくとも約 2 0 0 m g である、請求項 6 4 の方法。

40

【請求項 6 6】

第二の用量が、少なくとも約 1 0 0 m g である、請求項 6 4 の方法。

【請求項 6 7】

第一の周期性の継続期間が、少なくとも約 8 週間である、請求項 6 4 の方法。

【請求項 6 8】

第二の周期性の継続期間が、少なくとも約 4 週間である、請求項 6 4 の方法。

【請求項 6 9】

第二の周期性の継続期間が、少なくとも約 1 6 週間である、請求項 6 4 の方法。

【請求項 7 0】

第二の周期性の継続期間が、少なくとも約 4 4 週間である、請求項 6 2 の方法。

50

【請求項 7 1】

対象における乾癬を治療するための方法であって、対象に、

- a) 第一の用量の I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第一の周期性に従って、
 - b) 第一の用量の約 4 0 から 6 0 % である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第二の周期性に従って、および
 - c) 第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 1 2 週間に 1 回の第三の周期性に従って、
- 投与することを含み、よって対象における乾癬を治療する方法。

【請求項 7 2】

第一の用量が、少なくとも約 2 0 0 m g である、請求項 7 1 の方法。

【請求項 7 3】

第二の用量が、少なくとも約 1 0 0 m g である、請求項 7 1 の方法。

【請求項 7 4】

第一の周期性の継続期間が、少なくとも約 8 週間である、請求項 7 1 の方法。

【請求項 7 5】

第二の周期性の継続期間が、少なくとも約 4 週間である、請求項 7 1 の方法。

【請求項 7 6】

第三の周期性の継続期間が、少なくとも約 1 2 週間である、請求項 7 1 の方法。

【請求項 7 7】

第三の周期性の継続期間が、少なくとも約 3 6 週間である、請求項 7 1 の方法。

【請求項 7 8】

対象が、0 または 1 の P G A スコアを達成する、請求項 6 4 から 7 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 7 9】

対象が、少なくとも P A S I 7 5 応答を達成する、請求項 6 4 から 7 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 8 0】

対象が、少なくとも P A S I 9 0 応答を達成する、請求項 6 4 から 7 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 8 1】

対象が、少なくとも P A S I 1 0 0 応答を達成する、請求項 6 4 から 7 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 8 2】

対象が、0 または 1 の P G A スコアを少なくとも 4 週間維持する、請求項 7 8 の方法。

【請求項 8 3】

対象が、P A S I 7 5 応答を少なくとも 4 週間維持する、請求項 7 9 の方法。

【請求項 8 4】

対象が、P A S I 9 0 応答を少なくとも 4 週間維持する、請求項 8 0 の方法。

【請求項 8 5】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 6 0 % は、P A S I 7 5 応答を約 1 2 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 8 6】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 2 5 % は、P A S I 9 0 応答を約 1 2 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 8 7】

10

20

30

40

50

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 1 0 % は、P A S I 1 0 0 応答を約 1 2 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 8 8】

集団内の各対象に、

a) 第一の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第一の周期性に従って、および

b) 第一の用量の約 4 0 から 6 0 % である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第二の周期性に従って

投与することを含む、請求項 8 5 から 8 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 8 9】

集団内の各対象に、

a) 第一の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第一の周期性に従って、および

b) 第一の用量の約 4 0 から 6 0 % である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第二の周期性に従って、および

c) 第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 1 2 週間に 1 回の第三の周期性に従って

投与することを含む、請求項 8 5 から 8 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 9 0】

乾癬が、中等度から重度の乾癬または慢性の乾癬である、請求項 5 2 から 8 9 のいずれかの方法。

【請求項 9 1】

乾癬が、尋常性乾癬である、請求項 5 2 から 8 9 のいずれかの方法。

【請求項 9 2】

抗体が、皮下投与される、請求項 5 2 から 8 9 のいずれか一項の方法。

【請求項 9 3】

抗体が、ヒト抗体である、請求項 5 2 から 8 9 のいずれか一項の方法。

【請求項 9 4】

抗体が、A B T - 8 7 4 である、請求項 5 2 から 8 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 9 5】

対象または対象の集団が、少なくとも P A S I 7 5 応答を約 2 4 週目までに達成する、請求項 1 から 9 4 のいずれか一項の方法。

【請求項 9 6】

対象または対象の集団が、少なくとも P A S I 7 5 応答を約 5 2 週目までに達成する、請求項 1 から 9 5 のいずれか一項の方法。

【請求項 9 7】

対象または対象の集団が、少なくとも 0 または 1 の P G A スコアを約 2 4 週目までに達成する、請求項 1 から 9 6 のいずれか一項の方法。

【請求項 9 8】

対象または対象の集団が、少なくとも 0 または 1 の P G A スコアを約 5 2 週目までに達成する、請求項 1 から 9 7 のいずれかの方法。

【請求項 9 9】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 4 1 % は、少なくとも P A S I 7 5 応答を約 2 4 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 0 0】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合

10

20

30

40

50

することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも35%は、少なくとも0または1のPGAスコアを約24週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項101】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも25%は、少なくともPAS I 75応答を約52週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項102】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも21%は、少なくとも0または1のPGAスコアを約52週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項103】

対象または対象の集団が、皮膚科学的生活の質指数(DLQI)スコアまたは平均の皮膚科学的生活の質指数(DLQI)スコアにおける少なくとも約-9の改善を達成する、請求項1から102のいずれか一項の方法。

【請求項104】

対象または対象の集団が、短縮版36健康調査の身体的健康度(PCS)スコアまたは平均の短縮版36健康調査の身体的健康度(PCS)スコアにおける少なくとも約2の改善を達成する、請求項1から103のいずれか一項の方法。

【請求項105】

対象または対象の集団が、短縮版36健康調査の精神的健康度(MCS)スコアまたは平均の短縮版36健康調査の精神的健康度(MCS)スコアにおける少なくとも約4の改善を達成する、請求項1から104のいずれか一項の方法。

【請求項106】

対象または対象の集団が、乾癬関連疼痛についての視覚的アナログ尺度スコア(VAS-Ps)または平均の視覚的アナログ尺度スコアにおける少なくとも約-25の改善を達成する、請求項1から105のいずれか一項の方法。

【請求項107】

対象または対象の集団が、乾癬性関節炎関連疼痛についての視覚的アナログ尺度スコア(VAS-PsA)または乾癬性関節炎関連疼痛についての平均の視覚的アナログ尺度スコア(VAS-PsA)における少なくとも約-32の改善を達成する、請求項1から106のいずれか一項の方法。

【請求項108】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団が、少なくとも約60%の乾癬関連疼痛(VAS-Ps)についての臨床的に意義のある最小の差(MCID)応答率を達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項109】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団は、少なくとも約70%の皮膚科学的生活の質指数(DLQI)についての臨床的に意義のある最小の差(MCID)応答率を約12週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項110】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団は、少なくとも約81%の皮膚科学的生活の質指数(DLQI)についての臨床的に意義のある最小の差(MCID)応答率を約52週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治

10

20

30

40

50

療するための方法。

【請求項 1 1 1】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団は、少なくとも約 4 5 % の全活動障害 (T A I) についての臨床的に意義のある最小の差 (M C I D) 応答率を約 1 2 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 1 2】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団は、少なくとも約 5 7 % の全活動障害 (T A I) についての臨床的に意義のある最小の差 (M C I D) 応答率を約 5 2 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

10

【請求項 1 1 3】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 6 5 % は、少なくとも P G A 0 / 1 応答を約 1 2 週目までに達成し、各対象は、抗体の投与の前に生物学的物質で治療されている、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 1 4】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 7 4 % は、少なくとも P A S I 7 5 応答を約 1 2 週目までに達成し、各対象は、抗体の投与の前に生物学的物質で治療されている、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

20

【請求項 1 1 5】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 7 8 % は、少なくとも P G A 0 / 1 応答を約 1 2 週目までに達成し、いずれの対象も、抗体の投与の前に生物学的物質で治療されていない、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

30

【請求項 1 1 6】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 8 2 % は、少なくとも P A S I 7 5 応答を約 1 2 週目までに達成し、いずれの対象も、抗体の投与の前に生物学的物質で治療されていない、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 1 7】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 7 8 % は、少なくとも P G A 0 / 1 応答を約 5 2 週目までに達成し、各対象は、抗体の投与の前に生物学的物質で治療されている、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

40

【請求項 1 1 8】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 7 9 % は、少なくとも P G A 0 / 1 応答を約 5 2 週目までに達成し、いずれの対象も、抗体の投与の前に生物学的物質で治療されていない、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 1 9】

50

集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 7 1 % は、少なくとも P G A 0 / 1 応答を約 1 2 週目までに達成し、各対象は、乾癬性関節炎の既往歴を有する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 2 0】

集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 7 8 % は、少なくとも P A S I 7 5 応答を約 1 2 週目までに達成し、各対象は、乾癬性関節炎の既往歴を有する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 2 1】

集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 7 7 % は、少なくとも P G A 0 / 1 応答を約 1 2 週目までに達成し、いずれの対象も、乾癬性関節炎の既往歴を有さない、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 2 2】

集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 8 1 % は、少なくとも P A S I 7 5 応答を約 1 2 週目までに達成し、いずれの対象も、乾癬性関節炎の既往歴を有さない、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 2 3】

集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 7 7 % は、少なくとも P G A 0 / 1 応答を約 5 2 週目までに達成し、各対象は、乾癬性関節炎の既往歴を有する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 2 4】

集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 7 9 % は、少なくとも P G A 0 / 1 応答を約 5 2 週目までに達成し、いずれの対象も、乾癬性関節炎の既往歴を有さない、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 2 5】

抗体またはその抗原結合部分で治療された対象が主要有害心イベントを発生する危険性を減少させるための方法であって、

(a) (i) 3 0 より高い肥満度指数 (B M I)、(i i) 糖尿病の既往歴、(i i i) 1 4 0 / 9 0 より高い血圧、(i v) 心筋梗塞の既往歴、(v) 入院を必要とする狭心症の既往歴、(v i) 血管再生を必要とする冠動脈疾患の既往歴、(v i i) 末梢動脈疾患の既往歴、(v i i i) 入院を必要とするうっ血性心不全の既往歴、(i x) 脳卒中または一過性脳虚血発作の既往歴からなる群より選択される 2 つ未満の危険因子を有する対象を選択すること、および

(b) I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、選択された対象に投与すること、

を含み、
よって対象が主要有害心イベント (M A C E) を発生する危険性を減少させる方法。

【請求項 1 2 6】

抗体が、A B T-8 7 4 である、請求項 1 2 5 の方法。

【請求項 1 2 7】

対象が、1 つの危険因子を有する、請求項 1 2 5 または 1 2 6 の方法。

【請求項 1 2 8】

対象が、0 の危険因子を有する、請求項 1 2 5 または 1 2 6 の方法。

【請求項 1 2 9】

M A C E が、心筋梗塞である、請求項 1 から 1 2 8 のいずれか一項の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3 0】

MACEが、脳血管発作である、請求項 1 2 5 から 1 2 8 のいずれか一項の方法。

【請求項 1 3 1】

抗体またはその抗原結合部分が、少なくとも約 1 0 0 m g から約 2 0 0 m g の第一の用量で投与される、請求項 1 から 1 3 0 のいずれか一項の方法。

【請求項 1 3 2】

抗体またはその抗原結合部分が、少なくとも約 1 0 0 m g から約 2 0 0 m g の第二の用量で投与される、請求項 1 から 1 3 1 のいずれか一項の方法。

【請求項 1 3 3】

危険因子が、対象への第二の用量の投与前に再評価される、請求項 1 3 2 の方法。

10

【請求項 1 3 4】

対象が、PASIスコアにおける少なくとも 5 0 % の低下を達成する、請求項 5 2 から 5 4 および 6 4 から 7 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 1 3 5】

対象が、PASIスコアにおける少なくとも 8 0 % の低下を達成する、請求項 5 2 から 5 4 および 6 4 から 7 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 1 3 6】

集団内の各対象に、IL-12 および／または IL-23 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 6 9 % は、少なくとも PGA0 / 1 応答を約 1 2 週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に 2 0 より大きいベースライン PASI を有する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

20

【請求項 1 3 7】

集団内の各対象に、IL-12 および／または IL-23 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 7 9 % は、少なくとも PGA0 / 1 応答を約 1 2 週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に 2 0 以下のベースライン PASI を有する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 3 8】

集団内の各対象に、IL-12 および／または IL-23 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 7 9 % は、少なくとも PASI 7 5 応答を約 1 2 週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に 2 0 より大きいベースライン PASI を有する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

30

【請求項 1 3 9】

集団内の各対象に、IL-12 および／または IL-23 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 8 1 % は、少なくとも PASI 7 5 応答を約 1 2 週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に 2 0 以下のベースライン PASI を有する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

40

【請求項 1 4 0】

集団内の各対象に、IL-12 および／または IL-23 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 6 7 % は、少なくとも PGA0 / 1 応答を約 1 2 週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に 1 0 0 キログラム以上のベースライン体重を有する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 4 1】

集団内の各対象に、IL-12 および／または IL-23 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 8 0 % は、少なくとも PGA0 / 1 応答を約 1 2 週目までに達成し、各対象は、抗

50

体の投与前に100キログラム未満のベースライン体重を有する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項142】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも72%は、少なくともPAS I 75応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に100キログラム以上のベースライン体重を有する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項143】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも85%は、少なくともPAS I 75応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に100キログラム未満のベースライン体重を有する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項144】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも41%は、少なくともPGA0/1応答を治療の少なくとも52週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項145】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも79%は、少なくともPGA0/1応答を、治療の少なくとも52週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項146】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも45%は、少なくともPAS I 75応答を治療の少なくとも52週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項147】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも82%は、少なくともPAS I 75応答を治療の少なくとも52週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項148】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも23%は、少なくともPAS I 75応答を治療の少なくとも52週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項149】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも63%は、少なくともPAS I 75応答を治療の少なくとも52週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項150】

集団内の各対象に、

- a) 第一の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第一の周期性に従って、および
- b) 第一の用量の約40から60%である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第二の周期性に従って

10

20

30

40

50

投与することを含む、請求項 1 4 4、1 4 6 および 1 4 8 のいずれか一項の方法。

【請求項 1 5 1】

集団内の各対象に、

- a) 第一の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第一の周期性に従って、および
- b) 第一の用量の約 4 0 から 6 0 % である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第二の周期性に従って、および
- c) 第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 1 2 週間に 1 回の第三の周期性に従って

投与することを含む、請求項 1 4 5、1 4 7 および 1 4 9 のいずれか一項の方法。

10

【請求項 1 5 2】

対象が、0 または 1 の P G A を約 1 7 1 日未満で達成する、請求項 5 2 から 5 4 および 6 4 から 6 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 1 5 3】

患者が、0 または 1 の P G A を約 6 9 日までに達成する、請求項 1 5 2 の方法。

【請求項 1 5 4】

患者が、P A S I 7 5 応答を約 1 4 0 日未満で達成する、請求項 5 2 から 5 4 および 6 4 から 6 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 1 5 5】

患者が、P A S I 7 5 を約 5 6 日までに達成する、請求項 1 5 4 の方法。

20

【請求項 1 5 6】

対象が、P A S I スコアにおける少なくとも 6 0 % の改善を達成し、ならびに P A S I スコアにおける少なくとも 6 0 % の改善を、治療の少なくとも 5 2 週を通じて維持する、請求項 5 2 から 5 4 および 6 4 から 6 7 のいずれか一項の方法。

【請求項 1 5 7】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 1 0 % は、0 の P G A スコアを治療の 2 4 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 5 8】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 5 % は、少なくとも P A S I 5 0 応答を約 2 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

30

【請求項 1 5 9】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 7 0 % は、少なくとも P A S I 5 0 応答を達成し、ならびに少なくとも P A S I 5 0 応答を治療の少なくとも 5 2 週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

40

【請求項 1 6 0】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 5 % は、少なくとも P A S I 7 5 応答を約 4 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 1 6 1】

集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 4 0 % は、少なくとも P A S I 7 5 応答を達成し、ならびに少なくとも P A S I 7 5 応答を治療の少なくとも 5 2 週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療する

50

ための方法。

【請求項 162】

集団内の各対象に、IL-12 および／または IL-23 の p40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 10% は、少なくとも PASI90 応答を約 8 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 163】

集団内の各対象に、IL-12 および／または IL-23 の p40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 25% は、少なくとも PASI90 応答を達成し、ならびに少なくとも PASI90 応答を治療の少なくとも 52 週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

10

【請求項 164】

集団内の各対象に、IL-12 および／または IL-23 の p40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 5% は、少なくとも PASI100 応答を約 8 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 165】

集団内の各対象に、IL-12 および／または IL-23 の p40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 10% は、少なくとも PASI100 応答を達成し、ならびに少なくとも PASI100 応答を治療の少なくとも 52 週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

20

【請求項 166】

集団内の各対象に、IL-12 および／または IL-23 の p40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 5% は、少なくとも 0 または 1 の PGA スコアを約 4 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項 167】

集団内の各対象に、IL-12 および／または IL-23 の p40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも 35% は、少なくとも 0 または 1 の PGA スコアを達成し、ならびに少なくとも 0 または 1 の PGA スコアを治療の少なくとも 52 週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

30

【請求項 168】

対象が、約 2.1 以下の爪乾癬重度指数 (NAPSI) スコアを達成する、請求項 52 から 54 および 64 から 67 のいずれか一項の方法。

【請求項 169】

対象が、約 1.2 以下の爪乾癬重度指数 (NAPSI) スコアを達成する、請求項 52 から 54 および 64 から 67 のいずれか一項の方法。

40

【請求項 170】

対象が、約 0 または 1 の皮膚科学的生活の質指数 (DLQI) スコアを達成する、請求項 52 から 54 および 64 から 67 のいずれか一項の方法。

【請求項 171】

対象が、皮膚科学的生活の質指数 (DLQI) スコアの臨床的に意義のある低下を達成する、請求項 52 から 54 および 64 から 67 のいずれか一項の方法。

【請求項 172】

対象が、DLQI スコアの臨床的に意義のある低下を約 24 週目までに達成する、請求項 171 の方法。

【請求項 173】

50

対象が、DLQIスコアの臨床的に意義のある低下を約52週目までに達成する、請求項171の方法。

【請求項174】

対象または対象の集団が、少なくとも約7の皮膚科学的生活の質指数(DLQI)スコアの改善を12週目までに達成する、請求項52から54および64から67のいずれか一項の方法。

【請求項175】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも35%は、0または1の皮膚科学的生活の質指数(DLQI)スコアを約24週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

10

【請求項176】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも18%は、0または1の皮膚科学的生活の質指数(DLQI)スコアを約52週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項177】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも50%は、皮膚科学的生活の質指数(DLQI)スコアの臨床的に意義のある低下を約24週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

20

【請求項178】

集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも20%は、皮膚科学的生活の質指数(DLQI)スコアの臨床的に意義のある低下を約52週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法。

【請求項179】

対象が、皮膚科学的生活の質指数(DLQI)、全活動障害(TAI)、Ps関連疼痛(VAS-Ps)、乾癬性関節炎関連疼痛(VAS-PsA)、短縮版36健康調査の精神的健康度スコア(MCS)および短縮版36健康調査の精神的健康度スコア(PCS)からなる群より選択される1以上の健康関連の生活の質の成果の臨床的に意義のある最小の差(MCID)を達成する、請求項52から54および64から77のいずれか一項の方法。

30

【請求項180】

対象または集団内の各対象に、

a) 第一の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第一の周期性に従って、および

b) 第一の用量の約40-60%である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第二の周期性に従って

投与することを含む、請求項1から179のいずれか一項の方法。

40

【請求項181】

対象または集団内の各対象に、

a) 約200mgのABT-874を4週間に1回、2回の服用で、および

b) 約100mgのABT-874をその後4週間ごとに

投与することを含む、請求項1から180のいずれか一項の方法。

【請求項182】

対象または集団内の各対象に、

a) 約200mgのABT-874を0週目および4週目に、および

b) 約100mgのABT-874を8週目およびその後4週間ごとに

投与することを含む、請求項1から181のいずれか一項の方法。

50

【請求項 183】

対象に、

- a) 約 200 mg の IL-12 および／または IL-23 の p40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、4 週間に 1 回、2 回の服用で、および
b) 約 100 mg の抗体またはその抗原結合部分をその後 4 週間ごとに、
投与することを含み、よって対象における乾癬を治療する、対象における乾癬を治療するための方法。

【請求項 184】

対象に、

- a) 約 200 mg の IL-12 および／または IL-23 の p40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、0 週目および 4 週目に、および
b) 約 100 mg の抗体またはその抗原結合部分を 8 週目およびその後 4 週間ごとに
投与することを含み、
よって対象における乾癬を治療する、対象における乾癬を治療するための方法。

10

【請求項 185】

抗体が、ABT-874 である、請求項 183 または 184 の方法。

【請求項 186】

対象に、

- a) 約 200 mg の ABT-874 を 4 週間に 1 回、2 回の服用で、および
b) 約 100 mg の ABT-874 をその後 4 週間ごとに、
投与することを含み、
よって対象における乾癬を治療する、対象における乾癬を治療するための方法。

20

【請求項 187】

対象に、

- a) 約 200 mg の ABT-874 を 0 週目および 4 週目に、および
b) 約 100 mg の ABT-874 を 8 週目およびその後 4 週間ごとに、
投与することを含み、
よって対象における乾癬を治療する、対象における乾癬を治療するための方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

30

【0001】

関連出願

本出願は、2009 年 9 月 14 日に出願された、乾癬を治療するための方法という表題の米国特許出願第 61/242, 288 号、2009 年 9 月 25 日に出願された、乾癬を治療するための方法という表題の米国特許出願第 61/245, 967 号、2010 年 1 月 22 日に出願された、乾癬を治療するための方法という表題の米国特許出願第 61/297623 号、および 2010 年 6 月 30 日に出願された、乾癬を治療するための方法という表題の米国特許出願第 61/360, 299 号（これらのそれぞれの内容全体は、本明細書に参照により明示的に組み込まれている）の優先権を主張する。

【0002】

40

発明の背景

乾癬は、最も一般的な自己免疫疾患の 1 つであると考えられる T 細胞媒介性の炎症疾患であり、世界での罹病率は大きく変動するが、成人の約 2 % から 3 % が罹患している (Stern R. S., et al., J Invest Dermatol Symp Proc 2004, 9:136-39; Davidson A and Diamond B. N Engl J Med 2001, 345:340-50; Langley R. G. B., et al., Ann Rheum Dis 2005, 64 (Suppl II):ii18-23)。乾癬は、生活の質に対して多大な影響を有し (de Korte J, et al., J Invest Dermatol Symp Proc 2004, 9:140-7; Krueger G, et a

50

l., Arch Dermatol 2001, 137:280-4; Finlay AYおよびColes EC, Br J Dermatol 1995, 132:236-44)、多数の心理学的および精神社会的な問題と関連する(Kimball AB, et al., Am J Clin Dermatol 2005, 6:383-92; Russo PA, et al., Australas J Dermatol 2004, 45:155-9)。多くの伝統的な乾癬治療は、毒性の副作用を有しており、従って、長期的な使用は制限される(Lebwohl M. and Ali S., J Am Acad Dermatol 2001, 45:487-98; Lebwohl M. and Ali S., J Am Acad Dermatol 2001, 45:649-61)。さらに、多くの乾癬患者は伝統的な治療法に満足しておらず(Stern RS, et al., J Invest Dermatol Symp Proc 2004, 9:136-39; Finlay AYおよびOrtonne JP, J Cutan Med Surg 2004, 8:310-20)、従って、より安全および簡単に使用し、長期間にわたって処方することができる治療法に対する明瞭な要望が存在する。 10

【0003】

インターロイキン-12(IL-12)および関連するサイトカインIL-23は、共通のp40サブユニットを有するサイトカインのIL-12スーパーファミリーのメンバーである(Anderson EJ, et al., Springer Semin Immunopathol 2006, 27:425-42)。両サイトカインは、乾癬中でのI型Tヘルパー細胞(Th1)免疫応答の発生に寄与するが、それぞれは、特有の役割を有している(Rosmarin D and Strober BE, J Drugs Dermatol 2005, 4:318-25; Hong K, et al., J Immunol 1999, 162:7480-91; Yawalkar N, et al., J Invest Dermatol 1998, 111:1053-57)。IL-12は、Th1細胞の分化およびその後のインターフェロン-γの分泌を主に刺激するのに対して、IL-23は、炎症促進性媒介物質であるIL-17を分泌するナイーブT細胞のエフェクターTヘルパー細胞(Th17)の分化を優先的に刺激する(Rosmarin D and Strober BE, J Drugs Dermatol 2005, 4:318-25; Harrington Le, et al., Nature Immunol 2005, 6:1123-32; Park H, et al., Nature Immunol 2005, 6:1132-41)。乾癬性皮膚病変中でのIL-12p40およびIL-23p40メッセンジャーRNAの過剰発現は、IL-12/23p40サブユニットタンパク質に対する中和抗体によるIL-12およびIL-23の阻害が乾癬の治療のための有効な治療的アプローチを提供し得ることを示唆する(Yawalkar N, et al., J Invest Dermatol 1998, 111:1053-57; Lee E, et al., J Exp Med 2004, 199:125-30; Shaker OG, et al., Clin Biochem 2006, 39:119-25; Piskin G, et al., J Immunol 2006, 176:1908-15)。乾癬を治療するためのこのような治療的アプローチは、本分野において明確に必要とされている。 20 30 40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Stern R. S., 他、J Invest Dermatol Symp Proc 2004, 9, pp. 136-39

【非特許文献2】Davidson A and Diamond B. N Engl J Med 2001, 345, pp. 340-50

【非特許文献3】Langley R. G. B., 他、Ann Rheum Dis 50

2005, 64 (Suppl 11), pp. i118-23

【非特許文献4】de Korte J, 他、J Invest Dermatol Symp Proc 2004, 9, pp. 140-7

【非特許文献5】Krueger G, 他、Arch Dermatol 2001, 137, pp. 280-4

【非特許文献6】Finlay AYおよびColes EC, Br J Dermatol 1995, 132, pp. 236-44

【非特許文献7】Kimball AB, et al., Am J Clin Dermatol 2005, 6, pp. 383-92

【非特許文献8】Russo PA, et al., Australas J Dermatol 2004, 45, pp. 155-9 10

【非特許文献9】Lebwohl M. and Ali S., J Am Acad Dermatol 2001, 45, pp. 487-98

【非特許文献10】Lebwohl M. and Ali S., J Am Acad Dermatol 2001, 45, pp. 649-61

【非特許文献11】Finlay AYおよびOrtonne JP, J Cutan Med Surg 2004, 8, pp. 310-20

【非特許文献12】Anderson EJR, 他、Springer Semin Immunopathol 2006, 27, pp. 425-42

【非特許文献13】Rosmarin D and Strober BE, J Drugs Dermatol 2005, 4, pp. 318-25 20

【非特許文献14】Hong K, 他、J Immunol 1999, 162, pp. 7480-91

【非特許文献15】Yawalkar N, 他、J Invest Dermatol 1998, 111, pp. 1053-57

【非特許文献16】Harrington Le, 他、Nature Immunol 2005, 6, pp. 1123-32

【非特許文献17】Park H, et al. Nature Immunol 2005, 6, pp. 1132-41

【非特許文献18】Lee E, 他、J Exp Med 2004, 199, pp. 125-30 30

【非特許文献19】Shaker OG, 他、Clin Biochem 2006, 39, pp. 119-25

【非特許文献20】Piskin G, 他、J Immunol 2006, 176, pp. 1908-15

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

(発明の要旨)

本発明は、ヒトIL-12および／またはヒトIL-23を結合する抗体またはその抗原結合部分を用いて、乾癬（例えば、慢性の乾癬）を治療するための方法および組成物を提供する。 40

【課題を解決するための手段】

【0006】

一態様において、本発明は、対象に、第一の用量のIL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、周期性に従って投与し、第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を同じ周期性で投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む、対象における乾癬を治療する方法を提供する。

【0007】

別の態様において、本発明は、対象に、第一の用量の I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、第一の周期性に従って投与し、第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、第二の周期性に従って投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む、対象における乾癬を治療するための方法を提供する。

【0008】

様々な実施形態において、抗体またはその抗原結合部分の第一の用量は、少なくとも約 1 0 0 m g から約 2 0 0 m g であり、少なくとも約 1 0 0 m g でありまたは少なくとも約 2 0 0 m g である。他の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分の第一の用量は、約 1 0 0 m g、1 1 0 m g、約 1 2 0 m g、約 1 3 0 m g、約 1 4 0 m g、約 1 5 0 m g、約 1 6 0 m g、約 1 7 0 m g、約 1 8 0 m g、約 1 9 0 m g、約 2 0 0 m g である。

10

【0009】

抗体またはその抗原結合部分の第二の用量は、抗体またはその抗原結合部分の第一の用量と同一であってよくまたは抗体またはその抗原結合部分の第一の用量と異なってもよい。様々な実施形態において、抗体またはその抗原結合部分の第二の用量は、少なくとも約 1 0 0 m g から約 2 0 0 m g であり、少なくとも約 2 0 0 m g でありまたは少なくとも約 1 0 0 m g である。他の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分の第二の用量は、抗体もしくはその抗原結合部分の第一の用量の約 4 0 - 6 0 % でありまたは抗体もしくはその抗原結合部分の第一の用量の約 1 9 0 - 2 1 0 % である。他の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分の第一の用量は、約 1 0 0 m g、1 1 0 m g、約 1 2 0 m g、約 1 3 0 m g、約 1 4 0 m g、約 1 5 0 m g、約 1 6 0 m g、約 1 7 0 m g、約 1 8 0 m g、約 1 9 0 m g、2 0 0 m g である。

20

【0010】

抗体またはその抗原結合部分の投与の第一および第二の周期性は、約 1 週間に 1 回、約 2 週間に 1 回、約 4 週間に 1 回であってよい。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分の投与の第二の周期性は、約 3 0 - 2 0 0 日間に 1 回である。

【0011】

第一の周期性の継続期間は、約 1 2 週間、約 8 週間、約 4 週間、約 2 週間または約 1 週間であってよい。第一の周期性の継続期間は、少なくとも約 1 2 週間、少なくとも約 8 週間、少なくとも約 4 週間、少なくとも約 2 週間または少なくとも約 1 週間であってよい。

30

【0012】

第二の周期性の継続期間は、約 6 0 週間、約 4 4 週間、約 1 2 週間、約 4 週間、約 2 週間または約 1 週間であってよい。第二の周期性の継続期間は、少なくとも約 6 0 週間、少なくとも約 4 4 週間、少なくとも約 1 2 週間、少なくとも約 4 週間、少なくとも約 2 週間または少なくとも約 1 週間であってよい。

【0013】

一実施形態において、第二の用量は、対象に、乾癬のフレアの際に投与される。別の実施形態において、第二の用量は、対象に、乾癬のフレアの前に投与される。

【0014】

乾癬のフレアは、乾癬面積および重度指数 (P A S I) 9 0 応答の喪失により、乾癬面積および重度指数 (P A S I) 7 5 応答の喪失により、乾癬面積および重度指数 (P A S I) 5 0 応答の喪失によりまたは無もしくは最小限の医師の全体的評価 (P h y s i c i a n ' s G l o b a l A s s e s s m e n t : P G A) 評点の喪失により示すことができる。

40

【0015】

P A S I 応答の喪失は、単一の身体領域の P A S I 応答の喪失、2つの身体領域の P A S I 応答の喪失、3つの身体領域の P A S I 応答の喪失または4つの身体領域の P A S I 応答の喪失であり得る。

【0016】

身体領域は、体幹、下肢、上肢または頭部および頸部であり得る。

50

【0017】

別の態様において、本発明は、対象に、I L-12および／またはI L-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の周期性に従って投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む、対象における乾癬を治療するための方法を提供する。

【0018】

さらに別の態様において、本発明は、対象に、I L-12および／またはI L-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、約12週間に1回の周期性に従って投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む、対象における乾癬を治療するための方法を提供する。

10

【0019】

関連する態様において、本発明は、対象に、a) 第一の用量のI L-12および／またはI L-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分およびb) 第一の用量の約40-60%である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約12週間に1回の周期性に従って投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む、対象における乾癬を治療するための方法を提供する。

【0020】

一実施形態において、対象は、少なくとも0または1のPGAスコアを達成する。一実施形態において、対象は、少なくともPASI75応答を達成する。一実施形態において、対象は、少なくともPASI90応答を達成する。一実施形態において、対象は、少なくともPASI100応答を達成する。一実施形態において、対象は、治療中に0または1のPGAスコアを維持する。一実施形態において、対象は、治療中にPASI75応答を維持する。一実施形態において、対象は、治療中にPASI90応答を維持する。

20

【0021】

一実施形態において、第一の用量は、少なくとも約200mgである。

【0022】

一実施形態において、第二の用量は、少なくとも約100mgである。

【0023】

別の態様において、本発明は、対象に、a) 第一の用量のI L-12および／またはI L-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第一の周期性に従って投与し、b) 第一の用量の約40-60%である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第二の周期性に従って投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む、対象における乾癬を治療するための方法を提供する。

30

【0024】

一実施形態において、第一の用量は、少なくとも約200mgである。

【0025】

一実施形態において、第二の用量は、少なくとも約100mgである。

【0026】

一実施形態において、第一の周期性の継続期間は、少なくとも約8週間である。

40

【0027】

一実施形態において、第二の周期性の継続期間は、少なくとも約4週間、少なくとも約16週間または少なくとも約44週間である。

【0028】

別の態様において、本発明は、対象に、a) 第一の用量のI L-12および／またはI L-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第一の周期性に投与し、b) 第一の用量の約40-60%である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第二の周期性に投与し、c) 第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約12週間に1回の第三の周期性に従って投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む、対象における乾癬を治療するため

50

の方法を提供する。

【0029】

一実施形態において、第一の用量は、少なくとも約200mgである。

【0030】

一実施形態において、第二の用量は、少なくとも約100mgである。

【0031】

一実施形態において、第一の周期性の継続期間は、少なくとも約8週間である。

【0032】

一実施形態において、第二の周期性の継続期間は、少なくとも約4週間である。

【0033】

一実施形態において、第三の周期性の継続期間は、少なくとも約12週間または少なくとも約36週間である。

10

【0034】

一実施形態において、対象は、0または1のPGAスコアを、例えば約12週目までに達成する。一実施形態において、対象は、少なくともPASI75応答を、例えば約12週目までに達成する。一実施形態において、対象は、少なくともPASI90応答を、例えば約12週目までに達成する。一実施形態において、対象は、少なくともPASI100応答を、例えば約12週目までに達成する。

【0035】

一実施形態において、対象は、0または1のPGAスコアを、治療期間を通じて維持する。一実施形態において、対象は、PASI75応答を、治療期間を通じて維持する。一実施形態において、対象は、PASI90応答を、治療期間を通じて維持する。

20

【0036】

別の態様において、本発明は、集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも60%は、PASI75応答を約12週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法を提供する。

【0037】

さらに別の実施形態において、本発明は、集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも25%は、PASI90応答を約12週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法を提供する。

30

【0038】

まだ別の態様において、本発明は、集団内の各対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団の少なくとも10%は、PASI100応答を約12週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法を提供する。

【0039】

一実施形態において、方法は、集団内の各対象に、a) 第一の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第一の周期性に従って投与し、b) 第一の用量の約40-60%である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第二の周期性に従って投与することを含む。

40

【0040】

一実施形態において、方法は、集団内の各対象に、a) 第一の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第一の周期性に投与し、b) 第一の用量の約40-60%である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第二の周期性に投与し、c) 抗体またはその抗原結合部分の第二の用量を、約12週間に1回の第三の周期性に従って投与することを含む。

【0041】

一実施形態において、抗体は、皮下投与される。

50

【0042】

一実施形態において、抗体は、ヒト抗体である。好ましい実施形態において、抗体は、A B T-874である。

【0043】

一実施形態において、対象または対象の集団は、少なくとも P A S I 75 応答を約 24 週目までにまたは少なくとも P A S I 75 応答を約 52 週目までに達成する。別の実施形態において、対象または対象の集団は、少なくとも 0 または 1 の P G A スコアを約 24 週目までにまたは少なくとも 0 または 1 の P G A スコアを約 52 週目までに達成する。

【0044】

別の態様において、本発明は、集団内の各対象に、I L-12 および／または I L-23 の p 40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することにより、対象の集団における乾癬を治療するための方法を対象とし、対象の集団の少なくとも 41 % は、少なくとも P A S I 75 応答を約 24 週目までに達成する。

10

【0045】

さらに別の態様において、本発明は、集団内の各対象に、I L-12 および／または I L-23 の p 40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することにより、対象の集団における乾癬を治療するための方法を対象とし、対象の集団の少なくとも 35 % は、少なくとも 0 または 1 の P G A スコアを約 24 週目までに達成する。

【0046】

さらなる態様において、本発明は、集団内の各対象に、I L-12 および／または I L-23 の p 40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することにより、対象の集団における乾癬を治療するための方法を対象とし、対象の集団の少なくとも 25 % は、少なくとも P A S I 75 応答を約 52 週目までに達成する。

20

【0047】

別の態様において、本発明は、集団内の各対象に、I L-12 および／または I L-23 の p 40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することにより、対象の集団における乾癬を治療するための方法を対象とし、対象の集団の少なくとも 21 % は、少なくとも 0 または 1 の P G A スコアを約 52 週目までに達成する。

【0048】

上記の態様のあるいくつかの実施形態において、対象または対象の集団は、(i) 皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) スコアまたは平均の皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) スコアにおける少なくとも約 9 の改善、(i i) 短縮版 36 健康調査の身体的健康度 (P C S) スコアまたは平均の身体的健康度 (P C S) スコアにおける少なくとも約 2 の改善、(i i i) 短縮版 36 健康調査の精神的健康度 (M C S) スコアまたは平均の短縮版 36 健康調査の精神的健康度 (M C S) スコアにおける少なくとも約 4 の改善、(i v) 乾癬関連疼痛についての視覚的アナログ尺度スコア (V A S-P s) または平均の視覚的アナログ尺度スコアにおける少なくとも約 25 の改善、(v) 乾癬性関節炎関連疼痛 (V A S-P s A) についての視覚的アナログ尺度スコアまたは乾癬性関節炎関連疼痛 (V A S-P s A) についての平均の視覚的アナログ尺度スコアにおける少なくとも約 32 の改善および／または (v i) 少なくとも約 60 % の乾癬関連疼痛 (V A S-P s) についての臨床的に意義のある最小の差 (M C I D) 応答率を達成する。

30

40

【0049】

様々な態様において、本発明は、集団内の各対象に、I L-12 および／または I L-23 の p 40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、対象の集団は、(i) 少なくとも約 70 % の皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) についての臨床的に意義のある最小の差 (M C I D) 応答率を約 12 週目までに、(i i) 少なくとも約 81 % の皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) についての臨床的に意義のある最小の差 (M C I D) 応答率を約 52 週目までに、(i i i) 少なくとも約 45 % の全活動障害 (T A I) についての臨床的に意義のある最小の差 (M C I D) 応答

50

率を約12週目までにおよび／または(i v)少なくとも約57%の全活動障害(T A I)についての臨床的に意義のある最小の差(M C I D)応答率を約52週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法を対象とする。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、4週間に1回投与される。別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、12週間に1回投与される。

【0050】

さらなる態様において、本発明は、集団内の各対象に、I L-12および／またはI L-23のp 40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することにより対象の集団における乾癬を治療するための方法を対象とし、(i)対象の集団の少なくとも65%は、少なくともP G A 0/1応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与の前に生物学的物質で治療されており、(i i)対象の集団の少なくとも74%は、少なくともP A S I 75応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与の前に生物学的物質で治療されており、(i i i)対象の集団の少なくとも78%は、少なくともP G A 0/1応答を約12週目までに達成し、対象は、抗体の投与の前に生物学的物質で治療されておらず、(i v)対象の集団の少なくとも82%は、少なくともP A S I 75応答を約12週目までに達成し、対象は、抗体の投与の前に生物学的物質で治療されておらず、(v)対象の集団の少なくとも78%は、少なくともP G A 0/1応答を約52週目までに達成し、各対象は、抗体の投与の前に生物学的物質で治療されており、(v i)対象の集団の少なくとも79%は、少なくともP G A 0/1応答を約52週目までに達成し、対象は、抗体の投与の前に生物学的物質で治療されておらず、(v i i)対象の集団の少なくとも71%は、少なくともP G A 0/1応答を約12週目までに達成し、各対象は、乾癬性関節炎の既往歴を有し、(v i i i)対象の集団の少なくとも78%は、少なくともP A S I 75応答を約12週目までに達成し、各対象は、乾癬性関節炎の既往歴を有し、(i x)対象の集団の少なくとも77%は、少なくともP G A 0/1応答を約12週目までに達成し、対象は、乾癬性関節炎の既往歴を有さず、(x)対象の集団の少なくとも81%は、少なくともP A S I 75応答を約12週目までに達成し、対象は、乾癬性関節炎の既往歴を有さず、(x i)対象の集団の少なくとも77%は、少なくともP G A 0/1応答を約52週目までに達成し、各対象は、乾癬性関節炎の既往歴を有し、および／または(x i i)対象の集団の少なくとも79%は、少なくともP G A 0/1応答を約52週目までに達成し、対象は、乾癬性関節炎の既往歴を有さない。

【0051】

さらに別の態様において、本発明は、I L-12および／またはI L-23のp 40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分で治療された対象が主要有害心イベント(M A C E)を発生する危険性を減少させるための方法を対象とする。方法は、(a)(i)30より高い肥満度指数(B M I)、(i i)糖尿病の既往歴、(i i i)140/90より高い血圧、(i v)心筋梗塞の既往歴、(v)入院を必要とする狭心症の既往歴、(v i)血管再生を必要とする冠動脈疾患の既往歴、(v i i)末梢動脈疾患の既往歴、(v i i i)入院を必要とするうっ血性心不全の既往歴、(i x)脳卒中または一過性脳虚血発作の既往歴からなる群より選択される2つ未満の危険因子を有する対象を選択することおよび(b)抗体またはその抗原結合部分を、選択された対象に投与することを含み、よって対象が主要有害心イベントを発生する危険性を減少させる。具体的な実施形態において、抗体は、A B T-874またはウステキヌマブである。

【0052】

あるいくつかの実施形態において、対象は、0または1つの危険因子を有する。あるいくつかの実施形態において、M A C Eは、心筋梗塞および／または脳血管発作である。

【0053】

他の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、選択された対象に、少なくとも約100mgから約200mgの第一の用量で投与される。さらなる実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、選択された対象に、約100mgから約200mgの第二の用量で投与される。あるいくつかの実施形態において、危険因子は、選択された対

象への第二の用量の投与前に再評価される。

【0054】

本発明の様々な態様のあるいくつかの実施形態において、対象は、P A S Iスコアにおける少なくとも50%の低下を達成する。一態様において、対象は、P A S Iスコアにおける少なくとも50%の低下を、約4週目までに達成する。

【0055】

本発明の様々な態様の他の実施形態において、対象は、P A S Iスコアにおける少なくとも80%の低下を達成する。一態様において、対象は、P A S Iスコアにおける少なくとも80%の低下を、約12週目までに達成する。

【0056】

さらなる態様において、本発明は、集団内の各対象に、I L-12および／またはI L-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、(i)対象の集団の少なくとも69%は、少なくともP G A 0／1応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に20より大きいベースラインP A S Iを有し、(i i)対象の集団の少なくとも79%は、少なくともP G A 0／1応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に20以下のベースラインP A S Iを有し、(i i i)対象の集団の少なくとも79%は、少なくともP A S I 75応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に20より大きいベースラインP A S Iを有し、(i v)対象の集団の少なくとも81%は、少なくともP A S I 75応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に20以下のベースラインP A S Iを有し、(v)対象の集団の少なくとも67%は、少なくともP G A 0／1応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に100キログラム以上のベースライン体重を有し、(v i)対象の集団の少なくとも80%は、少なくともP G A 0／1応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に100キログラム未満のベースライン体重を有し、(v i i)対象の集団の少なくとも72%は、少なくともP A S I 75応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に100キログラム以上のベースライン体重を有しおよび／または(v i i i)対象の集団の少なくとも85%は、少なくともP A S I 75応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に100キログラム未満のベースライン体重を有する、対象の集団における乾癬を治療するための方法を対象とする。

【0057】

まださらなる態様において、本発明は、集団内の各対象に、I L-12および／またはI L-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、(i)対象の集団の少なくとも41%は、少なくともP G A 0／1応答を治療の少なくとも52週を通じて維持し、(i i)対象の集団の少なくとも79%は、少なくともP G A 0／1応答を、治療の少なくとも52週を通じて維持し、(i i i)対象の集団の少なくとも45%は、少なくともP A S I 75応答を治療の少なくとも52週を通じて維持し、(i v)対象の集団の少なくとも82%は、少なくともP A S I 75応答を治療の少なくとも52週を通じて維持し、(v)対象の集団の少なくとも23%は、少なくともP A S I 75応答を治療の少なくとも52週を通じて維持しおよび／または(v i)対象の集団の少なくとも63%は、少なくともP A S I 75応答を治療の少なくとも52週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療するための方法を対象とする。

【0058】

本発明の様々な態様のあるいくつかの実施形態において、乾癬を治療するための方法は、集団内の各対象に、a)第一の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第一の周期性に従って投与し、b)第一の用量の約40-60%である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第二の周期性に従って投与することを含む。

【0059】

本発明の様々な態様の他の実施形態において、乾癬を治療するための方法は、集団内の各対象に、a) 第一の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第一の周期性に従って投与し、b) 第一の用量の約40-60%である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第二の周期性に従って投与し、c) 第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約12週間に1回の第三の周期性に従って投与することを含む。

【0060】

本発明の様々な態様のあるいくつかの実施形態において、乾癬について治療された対象は、0または1のPGAを約171日未満で達成する。いくつかの実施形態において、乾癬について治療された対象は、0または1のPGAを約30、40、50、60、70、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、166、167、168、169または170日未満で達成する。あるいくつかの実施形態において、患者は、0または1のPGAを約69日までに達成する。

10

【0061】

本発明の様々な態様の関連する実施形態において、患者は、PASI75応答を約140日未満で達成する。いくつかの実施形態において、乾癬について治療された対象は、PASI75を、約30、40、50、60、70、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、136、137、138または139日未満で達成する。あるいくつかの実施形態において、患者は、PASI75を約56日までに達成する。

20

【0062】

本発明の様々な態様のまだ他の実施形態において、対象は、PASIスコアにおける少なくとも60%の改善を達成し、PASIスコアにおける少なくとも60%の改善を、例えば治療の少なくとも52週を通じて維持する。

【0063】

別の態様において、本発明は、集団内の各対象に、IL-12および/またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、(i) 対象の集団の少なくとも10%は、0のPGAスコアを治療の24週目までに達成し、(ii) 対象の集団の少なくとも5%は、少なくともPASI50応答を約2週目までに達成し、(iii) 対象の集団の少なくとも70%は、少なくともPASI50応答を達成し、少なくともPASI50応答を治療の少なくとも52週を通じて維持し、(iv) 対象の集団の少なくとも5%は、少なくともPASI75応答を約4週目までに達成し、(v) 対象の集団の少なくとも40%は、少なくともPASI75応答を達成し、少なくともPASI75応答を治療の少なくとも52週を通じて維持し、(vi) 対象の集団の少なくとも10%は、少なくともPASI90応答を約8週目までに達成し、(vii) 対象の集団の少なくとも25%は、少なくともPASI90応答を達成し、少なくともPASI90応答を治療の少なくとも52週を通じて維持し、(viii) 対象の集団の少なくとも5%は、少なくともPASI100応答を約8週目までに達成し、(ix) 対象の集団の少なくとも10%は、少なくともPASI100応答を達成し、少なくともPASI100応答を治療の少なくとも52週を通じて維持し、(x) 対象の集団の少なくとも5%は、少なくとも0または1のPGAスコアを約4週目までに達成しおよび/または(xi) 対象の集団の少なくとも35%は、少なくとも0または1のPGAスコアを達成し、少なくとも0または1のPGAスコアを治療の少なくとも52週を通じて維持する、対象の集団における乾癬を治療するための方法を対象とする。

30

40

【0064】

本発明の様々な態様のあるいくつかの実施形態において、対象は、約2.1以下の爪乾癬重度指数(NAPSI)スコアを達成する。あるいくつかの実施形態において、対象は、約2.1以下の爪乾癬重度指数(NAPSI)スコアを約24週目までに達成する。本発明の様々な態様の関連する実施形態において、対象は、約1.2以下の爪乾癬重度指数

50

(N A P S I) スコアを達成する。あるいくつかの実施形態において、対象は、約 1. 2 以下の爪乾癬重度指数 (N A P S I) スコアを約 5 2 週目までに達成する。

【0065】

本発明の様々な態様の他の実施形態において、対象は、約 0 または 1 の皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) スコアを達成する。あるいくつかの実施形態において、対象は、約 0 または 1 の皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) スコアを約 2 4 週目までまたは約 5 2 週目までに達成する。

【0066】

あるいくつかの実施形態において、対象は、皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) スコアの臨床的に意義のある低下を達成する。皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) スコアの臨床的に意義のある低下は、例えば、5 点より大きい D L Q I スコアの減少であり得る。一実施形態において、対象は、D L Q I スコアの臨床的に意義のある低下を約 2 4 週目までに達成する。一実施形態において、対象は、D L Q I スコアの臨床的に意義のある低下を約 5 2 週目までに達成する。

【0067】

あるいくつかの実施形態において、対象または対象の集団は、少なくとも約 - 7 の皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) スコアの改善を、例えば 1 2 週目までに達成する。

【0068】

さらなる態様において、本発明は、集団内の各対象に、I L - 1 2 および／または I L - 2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含み、(i) 対象の集団の少なくとも 3 5 % は、0 または 1 の皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) スコアを約 2 4 週目までに達成し、(i i) 対象の集団の少なくとも 1 8 % は、0 または 1 の皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) スコアを約 5 2 週目までに達成し、(i i i) 対象の集団の少なくとも 5 0 % は、皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) スコアの臨床的に意義のある低下を約 2 4 週目までに達成しおよび／または (i v) 対象の集団の少なくとも 2 0 % は、皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) スコアの臨床的に意義のある低下を約 5 2 週目までに達成する、対象の集団における乾癬を治療するための方法を対象とする。

【0069】

本発明の様々な態様のいくつかの実施形態において、対象は、皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I)、全活動障害 (T A I)、P s 関連疼痛 (V A S - P s)、乾癬性関節炎関連疼痛 (V A S - P s A)、短縮版 3 6 健康調査の精神的健康度スコア (M C S) および短縮版 3 6 健康調査の精神的健康度スコア (P C S) からなる群より選択される 1 以上の健康関連の生活の質の成果の臨床的に意義のある最小の差 (M C I D) を達成する。様々な実施形態において、対象は、皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I)、全活動障害 (T A I)、P s 関連疼痛 (V A S - P s)、乾癬性関節炎関連疼痛 (V A S - P s A)、短縮版 3 6 健康調査の精神的健康度スコア (M C S) または短縮版 3 6 健康調査の身体的健康度スコア (P C S) の 2、3、4、5 または 6 つ全ての臨床的に意義のある最小の差 (M C I D) を達成する。

【0070】

関連する実施形態において、対象の集団は、皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I)、全活動障害 (T A I)、P s 関連疼痛 (V A S - P s)、乾癬性関節炎関連疼痛 (V A S - P s A)、短縮版 3 6 健康調査の精神的健康度スコア (M C S) および短縮版 3 6 健康調査の精神的健康度スコア (P C S) からなる群より選択される 1 以上の健康関連の生活の質の成果についての臨床的に意義のある最小の差 (M C I D) 応答率を達成する。様々な実施形態において、対象の集団は、皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I)、全活動障害 (T A I)、P s 関連疼痛 (V A S - P s)、乾癬性関節炎関連疼痛 (V A S - P s A)、短縮版 3 6 健康調査の精神的健康度スコア (M C S) または短縮版 3 6 健康調査の身体的健康度スコア (P C S) の 2、3、4、5 または 6 つ全てについて臨床的に意義のある最小の差 (M C I D) 応答率を達成する。

【0071】

本発明の上記の全ての態様のある実施形態において、方法は、対象または集団内の各対象に、a) 第一の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第一の周期性に従って投与し、b) 第一の用量の約40-60%である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の第二の周期性に従って投与することを含む。

【0072】

本発明の上記の全ての態様の別の実施形態において、方法は、対象または集団内の各対象に、a) 約200mgのABT-874を4週間に1回、2回の服用で投与し、b) 約100mgのABT-874をその後4週間ごとに投与することを含む。

【0073】

本発明の上記の全ての態様のまだ別の実施形態において、方法は、対象または集団内の各対象に、a) 約200mgのABT-874を0週目および4週目に投与し、b) 約100mgのABT-874を8週目およびその後4週間ごとに投与することを含む。一実施形態において、抗体は、ABT-874（すなわち、ブリアキヌマブ（商標））である。

【0074】

さらなる態様において、本発明は、対象に、a) IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる約200mgの抗体またはその抗原結合部分を、4週間に1回、2回の服用で投与し、b) 約100mgの抗体またはその抗原結合部分をその後4週間ごとに投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む、対象における乾癬を治療するための方法を提供する。一実施形態において、抗体は、ABT-874である。一実施形態において、乾癬は、尋常性乾癬、例えば中等度から重度の慢性の尋常性乾癬のような慢性の尋常性乾癬である。

【0075】

なおさらなる態様において、本発明は、対象に、a) IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる約200mgの抗体またはその抗原結合部分を、0週目および4週目に投与し、b) 約100mgの抗体またはその抗原結合部分を8週目およびその後4週間ごとに投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む、対象における乾癬を治療するための方法を提供する。一実施形態において、抗体は、ABT-874である。一実施形態において、乾癬は、尋常性乾癬、例えば中等度から

【0076】

まださらなる態様において、本発明は、対象に、a) 約200mgのABT-874を4週間に1回、2回の服用で投与し、b) 約100mgのABT-874をその後4週間ごとに投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む、対象における乾癬を治療するための方法を提供する。一実施形態において、抗体は、ABT-874である。一実施形態において、乾癬は、尋常性乾癬、例えば中等度から重度の慢性の尋常性乾癬のような慢性の尋常性乾癬である。

【0077】

まださらなる態様において、本発明は、対象に、a) 約200mgのABT-874を0週目および4週目に投与し、b) 約100mgのABT-874を8週目およびその後4週間ごとに投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む、対象における乾癬を治療するための方法を提供する。一実施形態において、抗体は、ABT-874である。一実施形態において、乾癬は、尋常性乾癬、例えば中等度から重度の慢性の尋常性乾癬のような慢性の尋常性乾癬である。

【0078】

一実施形態において、乾癬は、慢性の乾癬である。一実施形態において、乾癬は、尋常性乾癬、例えば慢性の尋常性乾癬である。別の実施形態において、乾癬は、慢性の乾癬、例えば慢性の尋常性乾癬である。なお別の実施形態において、乾癬は、中等度から重度の乾癬、例えば中等度から重度の尋常性乾癬、中等度から重度の慢性の乾癬または中等度か

10

20

30

40

50

ら重度の慢性の尋常性乾癬である。一実施形態において、対象は、少なくとも6ヶ月間、乾癬の臨床診断を有している。別の実施形態において、対象は、少なくとも2ヶ月間、安定な尋常性乾癬を有している。

【0079】

一実施形態において、抗体は、皮下注射を介して投与される。

【0080】

一実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、IL-12および/またはIL-23のp40サブユニットのエピトープに結合することができる。

【0081】

別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、p40サブユニットがIL-12のp35サブユニットに結合されているときに、p40サブユニットのエピトープに結合することができる。さらに別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、p40サブユニットがp19サブユニット、すなわちIL-23のp19サブユニットに結合されているときに、p40サブユニットのエピトープに結合することができる。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、p40サブユニットがIL-12のp35サブユニットに結合されているときにおよびp40サブユニットがp19サブユニットに結合されているときに、p40サブユニットのエピトープに結合することができる。

【0082】

一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、Y61およびJ695からなる群から選択される抗体が結合するIL-12のp40サブユニットのエピトープに結合する。

【0083】

別の実施形態において、抗体は第一のヘテロ二量体にさらに結合することができ、第二のヘテロ二量体に結合することもでき、第一のヘテロ二量体はIL-12のp40サブユニットおよびIL-12のp35サブユニットを含み、ならびに第二のヘテロ二量体はIL-12のp40サブユニットおよびp19サブユニット、すなわちIL-23のp19サブユニットを含む。

【0084】

さらなる実施形態において、抗体は、第一のヘテロ二量体の活性を中和する。別の実施形態において、抗体は、第二のヘテロ二量体の活性を中和する。さらに別の実施形態において、抗体は、第一のヘテロ二量体および第二のヘテロ二量体の活性を中和する。

【0085】

さらなる実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-9} Mもしくはそれ以下のIC₅₀でインビトロPHAアッセイにおいてフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害し、または 1×10^{-10} Mもしくはそれ以下のIC₅₀でヒトIFN γ 産生を阻害する。

【0086】

一実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、表面プラズモン共鳴によって測定された場合に、 1×10^{-10} Mもしくはそれ以下のK_dまたは 1×10^{-3} 秒⁻¹もしくはそれ以下のk_{off}速度定数で、IL-12のp40サブユニットから解離する。

【0087】

一実施形態において、本発明の方法において使用される単離された抗体またはその抗原結合部分は、キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体である。

【0088】

別の実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、配列番号25のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3および配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を有する。

【0089】

10

20

30

40

50

さらなる実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、配列番号 27 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2 および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2 を有する。

【0090】

一実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、配列番号 29 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 および配列番号 30 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1 を有する。

【0091】

別の実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、p 40 サブユニットを含むインターロイキンに結合することができる。一実施形態において、インターロイキンは p 40 サブユニットおよび p 35 サブユニットを含み、例えば、インターロイキンは I L - 1 2 である。別の実施形態において、インターロイキンは、p 40 サブユニットおよび p 19 サブユニットを含み、例えばインターロイキンは I L - 2 3 である。さらに別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、インターロイキンの活性を中和する。

【0092】

一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、p 40 サブユニットのエピトープに結合する。

【0093】

一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、抗体またはその抗原結合部分および医薬として許容される担体を含む医薬組成物中において対象に投与される。医薬組成物は、治療剤（例えば、ブデノシド、上皮成長因子、コルチコステロイド、シクロスポリン、スルファサラジン、アミノサリチラート、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、メトロニダゾール、リポキシゲナーゼ阻害剤、メサラミン、オルサラジン、バルサラジド、抗酸化剤、トロンボキサン阻害剤、I L - 1 受容体アンタゴニスト、抗 I L - 1 β モノクローナル抗体、抗 I L - 6 モノクローナル抗体、成長因子、エラスターゼ阻害剤、ピリジニル-イミダゾール化合物、T N F、L T、I L - 1、I L - 2、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 1 5、I L - 1 6、I L - 1 8、E M A P - I I、G M - C S F、F G F および P D G F の抗体またはアゴニスト、C D 2、C D 3、C D 4、C D 8、C D 2 5、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 4 5、C D 6 9、C D 9 0 の抗体またはこれらのリガンド、メトトレキサート、シクロスポリン、F K 5 0 6、ラパマイシン、ミコフェノラート・モフェチル、レフルノミド、N S A I D、イブプロフェン、コルチコステロイド、プレドニソロン、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシンアゴニスト、抗血栓剤、補体阻害剤、アドレナリン作動剤、I R A K、N I K、I K K、p 3 8、M A P キナーゼ阻害剤、I L - 1 β 変換酵素阻害剤、T N F α 変換酵素阻害剤、T 細胞シグナル伝達阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体、可溶性 p 5 5 T N F 受容体、可溶性 p 7 5 T N F 受容体、s I L - 1 R I、s I L - 1 R I I、s I L - 6 R、抗炎症性サイトカイン、I L - 4、I L - 1 0、I L - 1 1、I L - 1 3 および T G F β）などのさらなる剤も含み得る。

【0094】

別の実施形態において、対象に投与される医薬組成物中の治療剤は、抗 T N F 抗体およびその抗体断片、T N F R - I g 構築物、T A C E 阻害剤、P D E 4 阻害剤、コルチコステロイド、ブデノシド、デキサメタゾン、スルファサラジン、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、I L - 1 β 変換酵素阻害剤、I L - 1 r a、チロシンキナーゼ阻害剤、6-メルカプトプリンおよび I L - 1 1 からなる群から選択され得る。

【0095】

別の実施形態において、治療剤は、コルチコステロイド、プレドニソロン、メチルプレドニソロン、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサート、4-アミノピリジン、チザニジン、インターフェロン β 1 a、インターフェロン β 1

10

20

30

40

50

b、コポリマー1、高圧酸素、静脈内免疫グロブリン、クラブリピン、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF、PDGFの抗体またはアゴニスト、CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90に対する抗体またはこれらのリガンド、メトトレキサート、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノラート・モフェチル、レフルノミド、NSAID、イブプロフェン、コルチコステロイド、プレドニソロン、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシンアゴニスト、抗血栓剤、補体阻害剤、アドレナリン作動剤、IRAK、NIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤、IL-1 β 変換酵素阻害剤、TACE阻害剤、T細胞シグナル伝達阻害剤、キナーゼ阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体、可溶性p55TNF受容体、可溶性p75TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、sIL-13R、抗P7、p-セレクトリン糖タンパク質リガンド(PSGL)、抗炎症性サイトカイン、IL-4、IL-10、IL-13およびTGF β からなる群から選択され得る。

10

【0096】

一実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、表面プラズモン共鳴によって測定された場合に、 1×10^{-10} Mまたはそれ以下の K_d および 1×10^{-3} 秒 $^{-1}$ またはそれ以下の k_{off} 速度定数で、それぞれ、ヒトIL-12および／またはヒトIL-23に結合し、ならびにヒトIL-12および／またはヒトIL-23から解離する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-4} 秒 $^{-1}$ またはそれ以下の k_{off} 速度定数で、ヒトIL-12および／またはヒトIL-23から解離する。別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-5} 秒 $^{-1}$ またはそれ以下の k_{off} 速度定数で、ヒトIL-12および／またはヒトIL-23から解離する。

20

【0097】

別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、表面プラズモン共鳴によって測定された場合に、 1×10^{-2} 秒 $^{-1}$ またはそれ以下の k_{off} 速度定数で、それぞれ、ヒトIL-12および／またはヒトIL-23に結合し、ならびにヒトIL-12および／またはヒトIL-23から解離する。さらに別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-3} 秒 $^{-1}$ またはそれ以下の k_{off} 速度定数で、ヒトIL-12および／またはヒトIL-23から解離する。さらに別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-4} 秒 $^{-1}$ またはそれ以下の k_{off} 速度定数で、ヒトIL-12および／またはヒトIL-23から解離する。別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-5} 秒 $^{-1}$ またはそれ以下の k_{off} 速度定数で、ヒトIL-12および／またはヒトIL-23から解離する。

30

【0098】

さらに別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1.34×10^{-10} Mまたはそれ以下の K_d で、それぞれ、ヒトIL-12および／またはヒトIL-23に結合し、ならびにヒトIL-12および／またはヒトIL-23から解離する。さらに別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 9.74×10^{-11} Mまたはそれ以下の K_d で、それぞれ、ヒトIL-12および／またはヒトIL-23に結合し、ならびにヒトIL-12および／またはヒトIL-23から解離する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、組換え抗体またはその抗原結合部分である。

40

【0099】

一実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、中和抗体であり、例えば、ヒトIL-12および／またはヒトIL-23の活性を中和する。一実施形態において、中和抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-9} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、インビトロPHAアッセイにおいて、フィトヘマグルチニン芽球

50

増殖を阻害する。別の実施形態において、中和抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-10} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、インビトロPHAアッセイにおいて、フィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。さらに別の実施形態において、中和抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-11} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、インビトロPHAアッセイにおいて、フィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。さらに別の実施形態において、中和抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-7} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、インビトロフィトヘマグルチニン芽球増殖アッセイ（PHAアッセイ）において、フィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。さらに別の実施形態において、中和抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-8} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、インビトロPHAアッセイにおいて、フィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。一実施形態において、中和抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-10} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、ヒトIFN γ 産生を阻害する。さらに別の実施形態において、中和抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-11} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、ヒトIFN γ 産生を阻害する。さらなる実施形態において、中和抗体またはその抗原結合部分は、 5×10^{-12} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、ヒトIFN γ 産生を阻害する。

10

【0100】

一実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、

- a) 1×10^{-9} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、インビトロPHAアッセイにおいてフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害し、
- b) 配列番号25のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3を有し、
- c) 配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を有する。

20

一実施形態において、抗体は、配列番号27のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2および配列番号28のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2をさらに有する。さらに別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、配列番号29のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1および配列番号30のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1をさらに有する。さらに別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-10} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、インビトロPHAアッセイにおいて、フィトヘマグルチニン芽球増殖をさらに阻害する。さらに別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-11} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、インビトロPHAアッセイにおいて、フィトヘマグルチニン芽球増殖をさらに阻害する。

30

【0101】

一実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、配列番号31のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号32のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を有する。

【0102】

一実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgAおよびIgE定常領域からなる群から選択される重鎖定常領域を含む。一実施形態において、抗体重鎖定常領域は、IgG1である。別の実施形態において、抗体はFab断片、F(ab')₂断片または一本鎖Fv断片である。

40

【0103】

一実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-10} Mまたはそれ以下の K_d で、ヒトIL-12および／またはヒトIL-23から解離し、ならびにヒトIL-12および／またはヒトIL-23のp40サブユニット上のエピトープに結合する。

【0104】

一実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、

- a) 表面プラズモン共鳴によって測定された場合に、 1×10^{-3} 秒⁻¹ またはそれ以下

50

の k_{off} 速度定数で、ヒト IL-12 から解離し、
 b) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3 を有し、
 c) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 を有する、ヒト抗体またはその抗原結合部分である。

【0105】

別の実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-4} 秒⁻¹ またはそれ以下の k_{off} 速度定数で、ヒト IL-12 から解離する。さらなる実施形態において、ヒト抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-5} 秒⁻¹ またはそれ以下の k_{off} 速度定数で、ヒト IL-12 から解離する。

【0106】

一実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、ヒト IL-12 に結合し、ならびに配列番号 26 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 ドメインおよび配列番号 25 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3 ドメインを含むヒト抗体またはその抗原結合部分である。

【0107】

一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメインを有する軽鎖可変領域 (LCVR) および配列番号 25 のアミノ酸配列を含む CDR3 ドメインを有する重鎖可変領域 (HCVR) を有する。別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む CDR2 ドメインをさらに有する LCVR および配列番号 27 のアミノ酸配列を含む CDR2 をさらに含む HCVR を含む。さらに別の実施形態において、LCVR は配列番号 30 のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインをさらに有し、および HCVR は配列番号 29 のアミノ酸配列を含む CDR1 ドメインを有する。

【0108】

一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、ヒト IL-12 および／またはヒト IL-23 を結合し、抗体 J695 (ABT-874 と称される。) またはその抗原結合部分である。

【0109】

一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1.34×10^{-10} M またはそれ以下の K_d で、ヒト IL-12 および／またはヒト IL-23 に結合し、ならびにヒト IL-12 および／またはヒト IL-23 から解離し、ならびにヒト IL-12 および／またはヒト IL-23 を中和する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 9.74×10^{-11} M またはそれ以下の K_d で、ヒト IL-12 および／またはヒト IL-23 から解離する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-7} M またはそれ以下の IC_{50} で、インビトロ PHA アッセイにおいて、フィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-8} M またはそれ以下の IC_{50} で、インビトロ PHA アッセイにおいて、フィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-9} M またはそれ以下の IC_{50} で、インビトロ PHA アッセイにおいて、フィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-10} M またはそれ以下の IC_{50} で、インビトロ PHA アッセイにおいて、フィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-11} M またはそれ以下の IC_{50} で、インビトロ PHA アッセイにおいて、フィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-10} M またはそれ以下の IC_{50} で、ヒト IFN γ 産生を阻害する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-11} M またはそれ以下の IC_{50} で、ヒト IFN γ 産生を阻害する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 5×10^{-12} M またはそれ以下の IC_{50} で、ヒト IFN γ 産生を阻害する。

10

20

30

40

50

【0110】

一実施形態において、本発明の方法において使用される抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-9} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、それぞれ、IL-12またはIL-23受容体結合アッセイ (RBA) において、IL-12および/またはIL-23の、その受容体への結合を阻害する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-10} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、それぞれ、IL-12またはIL-23受容体結合アッセイ (RBA) において、IL-12および/またはIL-23の、その受容体への結合を阻害する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、 1×10^{-11} Mまたはそれ以下の IC_{50} で、それぞれ、IL-12またはIL-23受容体結合アッセイ (RBA) において、IL-12および/またはIL-23の、その受容体への結合を阻害する。

10

【図面の簡単な説明】

【0111】

【図1】患者の試験配分を示す。「eow」という語は、隔週投薬を表す。)

【図2】試験の12週部分の間に、乾癬面積および重度指数の少なくとも75%の改善 (PASI75) を有する患者のパーセントを示す。8週までに、200mg×1の群を除き、PASI75応答を有する患者のパーセントは、治療企図集団に対して観察されたデータの分散分析に基づく、プラセボとの各比較に関して、各ABT-874治療群において統計的に有意に大きかった ($p < 0.001$)。 (「eow」という語は、隔週投薬を表す。)

20

【図3】ベースラインからの乾癬面積および重度指数 (PASI) スコアによる平均改善パーセンテージを示す。データは、治療企図集団に対して観察されたデータの分散分析に基づく、全ての時点で (1週での100mg隔週投薬を除く、 $p = 0.023$)、プラセボと比較した各ABT-874治療群に関して、* $p < 0.001$ であることを示す。 (「eow」という語は、隔週投薬を表す。)

【図4A】試験の24週の時点で、すなわち、抗体の投与の中断から12週後に、それぞれ、PASI50、PASI75およびPASI90応答を維持した患者のパーセントを示す。

【図4B】試験の24週の時点で、すなわち、抗体の投与の中断から12週後に、それぞれ、PASI50、PASI75およびPASI90応答を維持した患者のパーセントを示す。

30

【図4C】試験の24週の時点で、すなわち、抗体の投与の中断から12週後に、それぞれ、PASI50、PASI75およびPASI90応答を維持した患者のパーセントを示す。

【図4D】試験の24週の期間の間に、PASI75応答を維持する患者のパーセントを示す。

【図5A】4週から12週までの、ベースラインからのPASIスコアによる平均改善パーセンテージを示す。

【図5B】再治療後の4週から12週までの、ベースラインからのPASIスコアによる平均改善パーセンテージを示す。

40

【図6A】ABT-874の静脈内投薬に対する血清濃度・時間曲線を示す。

【図6B】ABT-874の皮下投薬に対する血清濃度・時間曲線を示す。

【図7A】再治療後に、PASI75応答を再達成する患者のパーセントを示す。

【図7B】再治療の間に、全てのABT-874投薬群にわたってPASI75応答を達成する中央値時間を示す。

【図7C】治療の最初の12週後における、PASI75応答の喪失までの中央値時間を示す。

【図7D】再治療後に、0または1のPGAスコアを達成する患者のパーセントを示す。

【図8A】生殖系列配列Cos-3/JH3およびDp118Lv1042と比較した、ヒトIL-12を結合する一連のヒト抗体の重鎖可変領域アミノ酸配列並置を示す。アミ

50

ノ酸位置を特定するために、K a b a t 番号が使用されている。J o e 9 野生型に関しては、完全な配列が示されている。他の抗体に関しては、J o e 9 野生型と異なるアミノ酸位置のみが示されている。

【図 8 B】生殖系列配列 C o s - 3 / J H 3 および D p l 1 8 L v 1 0 4 2 と比較した、ヒト I L - 1 2 を結合する一連のヒト抗体の重鎖可変領域アミノ酸配列並置を示す。アミノ酸位置を特定するために、K a b a t 番号が使用されている。J o e 9 野生型に関しては、完全な配列が示されている。他の抗体に関しては、J o e 9 野生型と異なるアミノ酸位置のみが示されている。

【図 8 C】ヒト I L - 1 2 を結合する一連のヒト抗体の軽鎖可変領域アミノ酸配列並置を示す。アミノ酸位置を特定するために、K a b a t 番号が使用されている。J o e 9 野生型に関しては、完全な配列が示されている。他の抗体に関しては、J o e 9 野生型と異なるアミノ酸位置のみが示されている。

【図 8 D】ヒト I L - 1 2 を結合する一連のヒト抗体の軽鎖可変領域アミノ酸配列並置を示す。アミノ酸位置を特定するために、K a b a t 番号が使用されている。J o e 9 野生型に関しては、完全な配列が示されている。他の抗体に関しては、J o e 9 野生型と異なるアミノ酸位置のみが示されている。

【図 9 A】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の重鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1 (白抜きバー)と比較した、置換された抗体(黒塗りバー)に対する o f f 速度を示す。

【図 9 A - 1】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の重鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1 (白抜きバー)と比較した、置換された抗体(黒塗りバー)に対する o f f 速度を示す。

【図 9 A - 2】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の重鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1 (白抜きバー)と比較した、置換された抗体(黒塗りバー)に対する o f f 速度を示す。

【図 9 A - 3】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の重鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1 (白抜きバー)と比較した、置換された抗体(黒塗りバー)に対する o f f 速度を示す。

【図 9 A - 4】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の重鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1 (白抜きバー)と比較した、置換された抗体(黒塗りバー)に対する o f f 速度を示す。

【図 9 B】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の重鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1 (白抜きバー)と比較した、置換された抗体(黒塗りバー)に対する o f f 速度を示す。

【図 9 B - 1】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の重鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1 (白抜きバー)と比較した、置換された抗体(黒塗りバー)に対する o f f 速度を示す。

【図 9 B - 2】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の重鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1 (白抜きバー)と比較した、置換された抗体(黒塗りバー)に対する o f f 速度を示す。

【図 9 B - 3】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の重鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、

10

20

30

40

50

【図 9 E - 2】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の重鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1（白抜きバー）と比較した、置換された抗体（黒塗りバー）に対する o f f 速度を示す。

【図 9 F】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の軽鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1（白抜きバー）と比較した、置換された抗体（黒塗りバー）に対する o f f 速度を示す。

【図 9 F - 1】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の軽鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1（白抜きバー）と比較した、置換された抗体（黒塗りバー）に対する o f f 速度を示す。

【図 9 F - 2】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の軽鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1（白抜きバー）と比較した、置換された抗体（黒塗りバー）に対する o f f 速度を示す。

10

【図 9 F - 3】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の軽鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1（白抜きバー）と比較した、置換された抗体（黒塗りバー）に対する o f f 速度を示す。

【図 9 G】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の軽鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1（白抜きバー）と比較した、置換された抗体（黒塗りバー）に対する o f f 速度を示す。

20

【図 9 G - 1】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の軽鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1（白抜きバー）と比較した、置換された抗体（黒塗りバー）に対する o f f 速度を示す。

【図 9 G - 2】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の軽鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1（白抜きバー）と比較した、置換された抗体（黒塗りバー）に対する o f f 速度を示す。

【図 9 H】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の軽鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1（白抜きバー）と比較した、置換された抗体（黒塗りバー）に対する o f f 速度を示す。

30

【図 9 H - 1】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の軽鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1（白抜きバー）と比較した、置換された抗体（黒塗りバー）に対する o f f 速度を示す。

【図 9 H - 2】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の軽鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1（白抜きバー）と比較した、置換された抗体（黒塗りバー）に対する o f f 速度を示す。

40

【図 9 H - 3】部位指定突然変異誘発によって変異された Y 6 1 抗体の軽鎖中の C D R 位置および各位置におけるそれぞれのアミノ酸置換を示している。図面の右側のグラフは、変異されていない Y 6 1（白抜きバー）と比較した、置換された抗体（黒塗りバー）に対する o f f 速度を示す。

【図 1 0】再治療時の平均の P A S I スコアを示すグラフである。5 8 名全ての患者（観察／再治療相の間の P A S I 5 0 応答の喪失の後に再治療を受けた）についての再治療での平均の（S D）P A S I スコア。N の値は、再治療を受けている患者の数を表す。E O W = 隔週；P A S I = 乾癬面積および重度指数。

【図 1 1】観察／再治療相の間の P A S I 7 5 を喪失する時間を示すグラフである。観察／再治療相の間の応答を喪失する時間が示される。この喪失は、初期の 1 2 週の終点での

50

P A S I 7 5 応答の一次的な達成の後である。応答の喪失は、研究の最初の 1 2 週間の間に受けた最後の投薬時から計算された。N の値は、応答を喪失している患者の数を表す。E O W = 隔週；P A S I = 乾癬面積および重度指数。

【図 1 2】観察／再治療相の間の P A S I 7 5 を達成する時間を示すグラフである。観察／再治療相の間の A B T - 8 7 4 再治療の後に P A S I 7 5 応答を達成した患者のうちの、応答を達成する時間を各 A B T - 8 7 4 治療群について示す。N の値は、応答を達成している患者の数を表す。E O W = 隔週；P A S I = 乾癬面積および重度指数。

【図 1 3】P A S I 7 5 および P A S I 9 0 を 1 2 週目に達成している患者のパーセンテージを示すグラフである。

【図 1 4 A】P A S I 7 5 および P A S I 9 0 を 1 2 週目に 4 つの特定の身体領域において達成している患者のパーセンテージを示すグラフである：（A）頭部および頸部；（B）上肢；（C）体幹ならびに（D）下肢。

【図 1 4 B】P A S I 7 5 および P A S I 9 0 を 1 2 週目に 4 つの特定の身体領域において達成している患者のパーセンテージを示すグラフである：（A）頭部および頸部；（B）上肢；（C）体幹ならびに（D）下肢。

【図 1 4 C】P A S I 7 5 および P A S I 9 0 を 1 2 週目に 4 つの特定の身体領域において達成している患者のパーセンテージを示すグラフである：（A）頭部および頸部；（B）上肢；（C）体幹ならびに（D）下肢。

【図 1 4 D】P A S I 7 5 および P A S I 9 0 を 1 2 週目に 4 つの特定の身体領域において達成している患者のパーセンテージを示すグラフである：（A）頭部および頸部；（B）上肢；（C）体幹ならびに（D）下肢。

【図 1 5】P A S I 7 5 および P A S I 9 0 を 1 2 週目に達成している患者のパーセンテージを示すグラフである。

【図 1 6】P A S I 7 5 を 1 2 週目に達成している患者のパーセンテージをベースライン体重により示すグラフである。

【図 1 7】乾癬性関節炎の既往歴を有するおよび有さない患者における、P A S I 7 5 を 1 2 週目に達成している患者のパーセンテージを示すグラフである。

【図 1 8】重度または極めて重度のベースラインの医師の全体的評価を有する患者における、P A S I 7 5 応答を 1 2 週目に達成している患者のパーセンテージを示すグラフである。

【図 1 9】P A S I 7 5 を 1 2 週目に達成している患者のパーセンテージをベースライン P A S I により示すグラフである。

【図 2 0】実施例 1 2 の V E R O 研究のデザインを示す図である。

【図 2 1】実施例 1 2 の V E R O 研究の対象の分配を示す図である。

【図 2 2】V E R O 研究の 1 2 週目にて「無」または「最小限」の P G A の応答を示すグラフである。

【図 2 3】V E R O 研究の 1 2 週目での P A S I 応答率を示すグラフである。

【図 2 4】V E R O 研究の非応答者のデータ補完を用いて分析した、1 2 週目から 5 2 週目までの P G A 0 / 1 応答率の維持を示すグラフである。

【図 2 5】V E R O 研究の非応答者のデータ補完を用いて分析した、5 2 週目にて P A S I 7 5 および 9 0 応答を維持している患者のパーセンテージを示すグラフである。

【図 2 6】V E R O 研究の研究薬投薬に関する主要有害心イベントのタイミングを示す表である。

【図 2 7】実施例 1 3 の研究のデザインを示す図である。

【図 2 8】P G A 0 / 1 （「無」または「最小限」）を 1 2 週目 * にて達成している患者のパーセンテージを示すグラフである。P G A = 医師の全体的評価；非応答者のデータ補完；P < 0. 0 0 1、A B T - 8 7 4 対プラセボおよび A B T - 8 7 4 対エタネルセプト。

【図 2 9】P A S I 7 5 応答を 1 2 週目 * にて達成している患者のパーセンテージを示すグラフである。P A S I = 乾癬面積および重度指数；* 非応答者のデータ補完；P < 0. 0 0 1、A B T - 8 7 4 対プラセボおよび A B T - 8 7 4 対エタネルセプト。

10

20

30

40

50

0.001、ABT-874対プラセボおよびABT-874対エタネルセプト。

【図30】PASI90応答を12週目*にて達成している患者のパーセンテージを示すグラフである。PASI=乾癬面積および重度指数；*非応答者のデータ補完； $P < 0.001$ 、ABT-874対プラセボおよびABT-874対エタネルセプト。

0.001、ABT-874対プラセボおよびABT-874対エタネルセプト。

【図31】PASI100応答を12週目*にて達成している患者のパーセンテージを示すグラフである。PASI=乾癬面積および重度指数；*非応答者のデータ補完； $P < 0.001$ 、ABT-874対プラセボおよびABT-874対エタネルセプト。

0.001、ABT-874対プラセボおよびABT-874対エタネルセプト。

【図32】実施例14における研究のデザインを示す図である。

【図33】PGA0/1（「無」または「最小限」）を12週目にて達成している患者のパーセンテージを示すグラフである。* $P < 0.001$ 、ABT-874対プラセボ、† $P < 0.001$ 、ABT-874対ETN、NRI。

10

【図34】PASI75応答を12週目にて達成している患者のパーセンテージを示すグラフである。* $P < 0.001$ 、ABT-874対プラセボ、† $P < 0.001$ 、ABT-874対ETN、NRI。

【図35】12週目でのPASI90応答率を示すグラフである。* $P < 0.001$ 、ABT-874対プラセボ、† $P < 0.001$ 、ABT-874対ETN、NRI。

【図36】12週目でのPASI100応答率を示すグラフである。* $P < 0.001$ 、ABT-874対プラセボ、† $P < 0.001$ 、ABT-874対ETN、NRI。

【図37】実施例23に記載された、中等度から重度の乾癬におけるABT-874の有効性を明示するあるいくつかの第III相臨床研究の結果を示すグラフである。

20

【図38】実施例23に記載された、暫定的有効性の結果、具体的にはABT-874での治療の際の経時的なPASI75を示すグラフである。

【図39】実施例23に記載された、暫定的有効性の結果、具体的にはABT-874での治療の際の経時的なPASI100を示すグラフである。

【図40】実施例23に記載された、ABT-874の投与の際のMACEの頻度を示すグラフである。

【図41】実施例24に記載された研究のデザインを示す図である。A=2:1無作為化；B*=「無」または「最小限」の医師の全体的評価スコアを12週目に有した全ての患者を、誘導相の間に受けた治療により階層分けし、2:2:1に再無作為化した。

【図42】実施例24に記載された研究の流れおよび患者の分配を示す図である。*有効性の欠如は、「穏やか」以上のPGAスコアとして定義された。†有効性の欠如は、「中等度」以上のPGAスコアとして定義された。

30

【図43】実施例24に記載された誘導相の間の治療群による「無」または「最小限」の医師の全体的評価スコアを示すグラフである。治療企図分析：医師の全体的評価スコアが欠落している患者は、非応答者とみなした。施設により調整したCochran-Mantel-Haenszel検定に基づいて、12週目にて $p < 0.001$ ；カイ二乗検定に基づいて、1週目について $p = 0.186$ および4週目から12週目について $p < 0.001$ 。

【図44】実施例24に記載された誘導相の間の治療群による乾癬面積および重度指数スコアによる平均の改善を示すグラフである。治療企図分析：欠落している乾癬面積および重度スコアは、ベースラインを除く最終観察の引き延ばし補完を用いて補完した。治療を因子としておよびベースライン値を共変数として用いるANCOVAに基づいて、全ての時点について $p < 0.001$ 。

40

【図45A】実施例24に記載された、52週を通じての「無」または「最小限」の医師の全体的評価スコアの維持（A）ならびに52週を通じてPASI75応答（B）およびPASI100応答（C）を達成している比率を示すグラフである。*4週間ごとのABT-874群における1名の患者は再無作為化されたが、維持相においていずれの研究薬も受けなかった。†は、誘導相においてABT-874を受けた全ての患者が、12週目にて「無」または「最小限」の医師の全体的評価スコアを有し、維持相において再無作為化されたことを表す。治療企図分析：医師の全体的評価スコアが欠落している患者は、非

50

応答者とみなした（A）。治療企図分析：PASIスコアが欠落している患者は、非応答者とみなされた（BおよびC）。カイ二乗検定に基づくp値。

【図45B】実施例24に記載された、52週を通じての「無」または「最小限」の医師の全体的評価スコアの維持（A）ならびに52週を通じてPASI75応答（B）およびPASI100応答（C）を達成している比率を示すグラフである。* 4週間ごとのABT-874群における1名の患者は再無作為化されたが、維持相においていずれの研究薬も受けなかった。†は、誘導相においてABT-874を受けた全ての患者が、12週目にて「無」または「最小限」の医師の全体的評価スコアを有し、維持相において再無作為化されたことを表す。治療企図分析：医師の全体的評価スコアが欠落している患者は、非応答者とみなした（A）。治療企図分析：PASIスコアが欠落している患者は、非応答者とみなされた（BおよびC）。カイ二乗検定に基づくp値。

10

【図45C】実施例24に記載された、52週を通じての「無」または「最小限」の医師の全体的評価スコアの維持（A）ならびに52週を通じてPASI75応答（B）およびPASI100応答（C）を達成している比率を示すグラフである。* 4週間ごとのABT-874群における1名の患者は再無作為化されたが、維持相においていずれの研究薬も受けなかった。†は、誘導相においてABT-874を受けた全ての患者が、12週目にて「無」または「最小限」の医師の全体的評価スコアを有し、維持相において再無作為化されたことを表す。治療企図分析：医師の全体的評価スコアが欠落している患者は、非応答者とみなした（A）。治療企図分析：PASIスコアが欠落している患者は、非応答者とみなされた（BおよびC）。カイ二乗検定に基づくp値。

20

【図46】実施例25に記載された研究のデザインおよび投薬治療計画を示す図である。^a 24週目にて、PASI $\geq$ 75および0または1のPGAを達成した患者は、それらの現行の毎週のMTX用量を、51週を通じて維持した。用量は、検査異常についてのみ調整した。PASI $\geq$ 75または0もしくは1のPGAを達成しなかった治療群または24週目の後に応答を喪失した（PASI $<$ 50およびPGA $\geq$ 3と定義される）治療群のいずれかの患者は、試験を中止し、ブリアキヌマブ（商標）の非盲検長期投与研究に参加する資格を有した。MTX、メトトレキサート；PASI、乾癬活性および重度指数；PGA、医師の全体的評価。

【図47】実施例25に記載された患者の分配を示す図である。MTX、メトトレキサート。

30

【図48A】実施例25に記載された、52週を通じての乾癬活性および重度指数（PASI）応答を示すグラフである。PASI75（A）、PASI50（B）、PASI90（C）およびPASI100（D）を達成している患者のパーセンテージは、ブリアキヌマブ（商標）群において、メトトレキサート（MTX）群よりも、8週目（またはそれより早く）までおよび52週を通じての全ての時点にて有意により大きかった。* $p < 0.001$ 対MTX。非応答者のデータ補完を用いて、欠落しているデータを取り扱った。

【図48B】実施例25に記載された、52週を通じての乾癬活性および重度指数（PASI）応答を示すグラフである。PASI75（A）、PASI50（B）、PASI90（C）およびPASI100（D）を達成している患者のパーセンテージは、ブリアキヌマブ（商標）群において、メトトレキサート（MTX）群よりも、8週目（またはそれより早く）までおよび52週を通じての全ての時点にて有意により大きかった。* $p < 0.001$ 対MTX。非応答者のデータ補完を用いて、欠落しているデータを取り扱った。

40

【図48C】実施例25に記載された、52週を通じての乾癬活性および重度指数（PASI）応答を示すグラフである。PASI75（A）、PASI50（B）、PASI90（C）およびPASI100（D）を達成している患者のパーセンテージは、ブリアキヌマブ（商標）群において、メトトレキサート（MTX）群よりも、8週目（またはそれより早く）までおよび52週を通じての全ての時点にて有意により大きかった。* $p < 0.001$ 対MTX。非応答者のデータ補完を用いて、欠落しているデータを取り扱った。

50

。

【図48D】実施例25に記載された、52週を通じての乾癬活性および重度指数(PASI)応答を示すグラフである。PASI75(A)、PASI50(B)、PASI90(C)およびPASI100(D)を達成している患者のパーセンテージは、ブリアキヌマブ(商標)群において、メトトレキサート(MTX)群よりも、8週目(またはそれより早く)までおよび52週を通じての全ての時点にて有意により大きかった。 $* p < 0.001$ 対MTX。非応答者のデータ補完を用いて、欠落しているデータを取り扱った。

【図49】実施例25に記載された、ベースラインからの乾癬活性および重度指数(PASI)スコアによる平均の改善パーセンテージを示すグラフである。各訪問時に、ベースラインからの平均の改善パーセンテージは、ブリアキヌマブ(商標)群において、メトトレキサート(MTX)群よりも有意により大きかった(全ての時点にて $p < 0.001$)。最終観察の引き延ばし補完を用いて、欠落しているデータを取り扱った。

【図50】実施例25に記載された、52週を通じて0または1(「無」または「最小限」)の医師の全体的評価(PGA)を達成している患者のパーセンテージを示すグラフである。 $* p < 0.001$ 対メトトレキサート(MTX)。

【図51】実施例25に記載された訪問ごとの皮膚科学的生活の質指数(DLQI)スコアのベースラインからの変化を示すグラフである。ブリアキヌマブ(商標)群の患者は、MTX群と比較して、評価した全ての時点において、DLQIスコアのベースラインからの統計学的に有意により大きい減少を有した。 $* p < 0.001$ 対メトトレキサート(MTX)

【発明を実施するための形態】

【0112】

本発明がさらに容易に理解され得るようにするために、まず、ある種の用語を定義する。

【0113】

「活性増強アミノ酸残基」という用語は、抗体の活性を改善するアミノ酸残基を含む。活性増強アミノ酸残基は、接触、高頻度変異または好ましい選択的突然変異誘発位置のアミノ酸残基を置換し得、さらに、2以上の活性増強アミノ酸残基は1つまたはそれ以上のCDR内に存在し得ることを理解すべきである。活性増強アミノ酸残基には、抗体の結合特異性/親和性、例えば、ヒトIL-12への抗ヒトIL-12抗体の結合を改善するアミノ酸残基が含まれる。活性増強アミノ酸残基は、抗体(例えば、ヒトIL-12を阻害するヒトIL-12抗体)の中和能を改善するアミノ酸残基も含むものとする。

【0114】

「抗体」という用語は、4つのポリペプチド鎖(ジスルフィド結合によって相互に接続された2つの重(H)鎖および2つの軽(L)鎖)から構成された免疫グロブリン分子を含む。各重鎖は、重鎖可変領域(本明細書において、HCVRまたはVHと略称される。)および重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、3つのドメインCH1、CH2およびCH3から構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域(本明細書において、LCVRまたはVLと略称される。)および軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメインCLから構成される。VHおよびVL領域は、より保存されている領域(フレームワーク領域(FR))と呼ばれる。)が介在された超可変性の領域(相補性決定領域(CDR))と呼ばれる。)へさらに細分され得る。各VHおよびVLは、以下の順序、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4で、アミノ酸末端からカルボキシ末端へ配置された3つのCDRおよび4つのFRから構成される。一実施形態において、本発明の組成物および方法において使用される抗体は、参照により、本明細書に組み込まれる米国特許第6,914,128号に記載されている抗体である。別の実施形態において、本発明の組成物および方法において使用される抗体は、抗体ABT-874(J695とも称される。Abbott Laboratories)である。

【0115】

10

20

30

40

50

抗体の「抗原結合部分」（または、「抗体部分」）という用語は、抗原へ特異的に結合する能力を保持する抗体（例えば、h I L - 1 2）の断片を含む。抗体の抗原結合機能は完全長抗体の断片によって発揮され得ることが示されている。抗体の「抗原結合部分」という用語内に包含される結合断片の例には、(i) F a b断片（V L、V H、C LおよびC H 1ドメインからなる一価断片）；(i i) F (a b ')₂断片（ヒンジ領域において、ジスルフィド架橋によって連結された2つのF a b断片を含む二価断片）；(i i i) V HおよびC H 1ドメインからなるF d断片；(i v) 抗体の単一アームのV LおよびV HドメインからなるF v断片；(v) V Hドメインからなるd A b断片（W a r d e t a l . , (1 9 8 9) N a t u r e 3 4 1 : 5 4 4 - 5 4 6）；ならびに(v i) 単離された相補性決定領域（C D R）が含まれる。さらに、F v断片の2つのドメインV LおよびV Hは別個の遺伝子によってコードされるが、これらは、組換え法を用いて、V LおよびV H領域が対を成して一価分子を形成する単一のタンパク質鎖（一本鎖F v (s c F v)）として知られる。例えば、B i r d e t a l . (1 9 8 8) S c i e n c e 2 4 2 : 4 2 3 - 4 2 6およびH u s t o n e t a l . (1 9 8 8) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 8 5 : 5 8 7 9 - 5 8 8 3参照）として、これらを作製することを可能にする合成リンカーによって連結することができる。このような一本鎖抗体も、抗体の「抗原結合部分」という用語内に包含されるものとする。ダイアボディなどの一本鎖抗体の他の形態も包含される。ダイアボディは、V HおよびV Lドメインが単一のポリペプチド鎖上に発現されている二価の二重特異的抗体であるが、同じ鎖上の2つのドメイン間での対合を可能にするには短すぎ、これにより、ドメインを別の鎖の相補的ドメインと強制的に対合させ、2つの抗原結合部位を作製するリンカーを使用する（例えば、H o l l i g e r , P . , e t a l . (1 9 9 3) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 9 0 : 6 4 4 4 - 6 4 4 8 ; P o l j a k , R . J . , e t a l . (1 9 9 4) S t r u c t u r e 2 : 1 1 2 1 - 1 1 2 3参照）。さらに、抗体またはその抗原結合部分は、1つまたはそれ以上の他のタンパク質またはペプチドとの抗体または抗体部分の共有または非共有会的会合によって形成されたより大きな免疫接着分子の一部であり得る。このような免疫接着分子の例には、四量体s c F v分子を作製するためのストレプトアビジンコア領域の使用（K i p r i y a n o v , S . M . , e t a l . (1 9 9 5) H u m a n A n t i b o d i e s a n d H y b r i d o m a s 6 : 9 3 - 1 0 1）および二価の、ビオチン化されたs c F v分子を作製するための、システイン残基、マーカーペプチドおよびC末端ポリヒスチジンタグの使用（K i p r i y a n o v , S . M . , e t a l . (1 9 9 4) M o l . I m m u n o l . 3 1 : 1 0 4 7 - 1 0 5 8）が含まれる。F a bおよびF (a b ')₂断片などの抗体部分は、それぞれ、完全な抗体のパパインまたはペプシン消化などの慣用技術を用いて、完全な抗体から調製することができる。さらに、抗体、抗体部分および免疫接着分子は、本明細書に記載されているように、標準的な組換えD N A技術を用いて取得することができる。好ましい抗原結合部分は、完全なドメインまたは完全なドメインの対である。

【0116】

「逆変異」という用語は、ヒト抗体の体細胞変異されたアミノ酸の一部または全部が相同的な生殖系列抗体配列由来の対応する生殖系列残基と置換される過程を表す。本発明のヒト抗体の重鎖および軽鎖配列は、最高の相同性を有する配列を同定するために、V B A S Eデータベース中の生殖系列配列と別々に並置される。本発明のヒト抗体中の差は、このような異なるアミノ酸をコードする所定のヌクレオチド位置を変異することによって、生殖系列の配列へ復帰される。逆変異のための候補としてこのように同定された各アミノ酸の役割は、抗原結合における直接的または間接的な役割に関して調査されるべきであり、ヒト抗体の何らかの望ましい特徴に影響を及ぼすことが変異後に見出されたいずれのアミノ酸も、最終のヒト抗体中に含めるべきでない。一例として、選択的な突然変異誘発アプローチによって同定された活性増強アミノ酸は逆変異へ供されない。逆変異に供されるアミノ酸の数を最小限にするために、最も近い生殖系列配列と異なるが、第二の生殖系列配列中の対応するアミノ酸と同一であることが見出されたアミノ酸位置は、そのままにす

ることができるが、但し、第二の生殖系列配列は、問題のアミノ酸の両側で、少なくとも10、好ましくは12アミノ酸に関して、本発明のヒト抗体の配列と同一であり、および同一線上にある。逆変異は、抗体の最適化のいずれの段階においても行われ得る。好ましくは、逆変異は、選択的突然変異誘発アプローチの直前または直後に行われる。より好ましくは、逆変異は、選択的突然変異誘発アプローチの直前に行われる。

【0117】

本明細書において使用される「ヒトインターロイキン12」（本明細書において、hIL-12またはIL-12と略称される。）という用語には、マクロファージおよび樹状細胞によって主として分泌されるヒトサイトカインが含まれる。この用語は、いずれもジスルフィド結合で一緒に連結された35kDサブユニット（p35）と40kDサブユニット（p40）を含むヘテロ二量体タンパク質を含む。このヘテロ二量体タンパク質は、「p70サブユニット」と称される。ヒトIL-12の構造は、例えば、「Kobayashi, et al. (1989) J. Exp Med. 170:827-845; Seder, et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. 90:10188-10192; Ling, et al. (1995) J. Exp Med. 154:116-127; Podlaski, et al. (1992) Arch. Biochem. Biophys. 294:230-237」にさらに記載されている。ヒトIL-12という用語は、標準的な組換え発現法によって調製することができる組換えヒトIL-12（rhIL-12）を含むものとする。

【0118】

「Kabat付番」、「Kabat定義」および「Kabat標識」という用語は、本明細書において、互換的に使用される。本分野において認知されているこれらの用語は、抗体またはその抗原結合部分の重鎖および軽鎖可変領域中の他のアミノ酸残基に比べて、より可変的な（すなわち、超可変的な）アミノ酸残基に付番するシステムを表す（Kabat et al. (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190:382-391およびKabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication NO. 91-3242）。重鎖可変領域の場合、超可変領域は、CDR1に対するアミノ酸位置31から35、CDR2に対するアミノ酸位置50から65およびCDR3に対するアミノ酸位置95から102にわたる。軽鎖可変領域の場合、超可変領域は、CDR1に対するアミノ酸位置24から34、CDR2に対するアミノ酸位置50から56およびCDR3に対するアミノ酸位置89から97にわたる。

【0119】

本明細書において、Kabat付番は、本発明の抗体中に施されるアミノ酸修飾の位置を示すために使用される。例えば、Y61抗IL-12抗体は、重鎖CDR1の31位において、セリン（S）からグルタミン酸（E）へ変異されることができ（H31S→E）、または軽鎖CDR3の94位において、グリシン（G）をチロシン（Y）へ変異させることができる（L94G→Y）。

【0120】

「ヒト抗体」という用語は、Kabatら（Kabat, et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 参照。）によって記載されているように、ヒト生殖系列の免疫グロブリン配列に対応する可変および定常領域を有する抗体を含む。本発明のヒト抗体は、例えば、CDR、特にCDR3中に、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基（例えば、インビトロでの無作為のもしくは部位特異的な突然変異誘発によって、またはインビボでの体細胞変異によって導入された変異）を含み得る。変異

は、好ましくは、本明細書に記載されている「選択的突然変異誘発アプローチ」を用いて導入される。ヒト抗体は、アミノ酸残基、例えば、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされていない活性増強アミノ酸残基で置換された少なくとも1つの位置を有することができる。ヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列の一部でないアミノ酸残基と置換された最大20の位置を有することができる。他の実施形態において、最大10個、最大5個、最大3個または最大2個の位置が置換される。好ましい実施形態において、これらの置換は、以下に詳述されているようにCDR領域内にある。しかしながら、本明細書において使用される「ヒト抗体」という用語は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖系列に由来するCDR配列がヒトフレームワーク配列上に移植された抗体を含まないものとする。

10

【0121】

「組換えヒト抗体」という用語には、宿主細胞中に形質移入された組換え発現ベクターを用いて発現された抗体（以下で、II節において、さらに記載されている。）、組換え、コンビナトリアルヒト抗体ライブラリー（以下で、III節において、さらに記載されている。）から単離された抗体、ヒト免疫グロブリン遺伝子に対して遺伝子導入される動物（例えば、マウス）から単離された抗体（例えば、Taylor, L. D. et al. (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287-6295を参照。）など、組換え手段によって、調製され、発現され、作製され、もしくは単離されたヒト抗体、またはヒト免疫グロブリン遺伝子配列の、他のDNA配列へのスプライシングを伴う他のいずれかの手段によって調製され、発現され、作製され、もしくは単離された抗体が含まれる。このような組換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変および定常領域を有する（Kabat, E. A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242参照。）。しかしながら、ある種の実施形態において、このような組換えヒト抗体は、インビトロ突然変異誘発（または、ヒトIg配列に対して遺伝子導入された動物が使用される場合には、インビボ体細胞突然変異誘発）に供され、従って、組換え抗体のVHおよびVL領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列VHおよびVL配列に由来し、これらの配列に関連しつつも、インビボで、ヒト抗体生殖系列レパートリー内には、天然に存在しない場合があり得る配列である。しかしながら、ある種の実施形態において、このような組換え抗体は、選択的突然変異誘発アプローチまたは逆突然変異または両者の結果である。

20

30

【0122】

「単離された抗体」には、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない（例えば、hIL-12を特異的に結合する単離された抗体は、hIL-12以外の抗原を特異的に結合する抗体を実質的に含まない。）抗体が含まれる。hIL-12を特異的に結合する単離された抗体は、他の種から得られるIL-12分子を結合し得る（以下に、さらに詳しく論述されている。）。さらに、単離された抗体は、他の細胞物質および／または化学物質を実質的に含まないことができる。

40

【0123】

「中和抗体」（または「hIL-12活性を中和した抗体」）には、hIL-12へのその結合が、hIL-12の生物活性の阻害をもたらす抗体が含まれる。hIL-12の生物活性のこの阻害は、フィトヘマグルチニン芽球増殖アッセイ（PHA）におけるヒトフィトヘマグルチニン芽球増殖の阻害またはヒトIL-12受容体結合アッセイにおける受容体結合の阻害など、hIL-12生物活性の1つまたはそれ以上の指標を測定することによって評価することができる（米国特許第6,914,128号の実施例3-インターフェロンγ誘導アッセイ参照）。hIL-12生物活性のこれらの指標は、本分野において公知の標準的ないくつかのインビトロまたはインビボアッセイの1つまたはそれ以上によって評価することができる（米国特許第6,914,128号の実施例3参照）。

50

【0124】

「活性」という用語には、抗原に対する抗体（例えば、IL-12 抗原に結合する抗 hIL-12 抗体）の結合特異性／親和性、および／または、抗体（例えば、hIL-12 へのその結合が hIL-12 の生物活性を阻害する抗 hIL-12 抗体）の中和能、例えば、PHA 芽球増殖の阻害またはヒト IL-12 受容体結合アッセイにおける受容体結合の阻害（米国特許第 6,914,128 号の実施例 3 参照）などの活性が含まれる。

【0125】

「表面プラズモン共鳴」という用語には、例えば、BIAcore システム（Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, NJ）を用いて、バイオセンサーマトリックス内のタンパク質濃度の変化を検出することによって、リアルタイムな生物特異的相互作用の分析を可能とする光学現象が含まれる。さらなる記述に関しては、米国特許第 6,914,128 号の実施例 5 および「Jonsson, U., et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19-26; Jonsson, U., et al. (1991) Biotechniques 11:620-627; Johnsson, B., et al. (1995) J. Mol. Recognit. 8:125-131; および Johnson, B., et al. (1991) Anal. Biochem. 198:268-277」を参照されたい。

【0126】

本明細書において使用される「K_{off}」という用語は、抗体／抗原複合体からの抗体の解離に対する off 速度定数を表すものとする。

【0127】

本明細書において使用される「K_d」という用語は、特定の抗体抗原相互作用の解離定数を表すものとする。

【0128】

「核酸分子」という用語は、DNA 分子および RNA 分子を含む。核酸分子は、一本鎖または二本鎖であり得るが、好ましくは二本鎖 DNA である。

【0129】

hIL-12 を結合する抗体（「単離された抗体」を含む。）または抗体部分（例えば、VH、VL、CDR3）をコードする核酸に対して本明細書で使用される「単離された核酸分子」という用語には、抗体または抗体部分をコードするヌクレオチド配列が hIL-12 以外の抗原を結合する抗体または抗体部分をコードする他のヌクレオチド配列（この他の配列は、ヒトゲノム DNA 中の核酸で、天然に隣接し得る。）を含まない核酸分子が含まれる。従って、例えば、抗 IL-12 抗体の VH 領域をコードする本発明の単離された核酸は、IL-12 以外の抗原を結合する他の VH 領域をコードする他の配列を含有しない。「単離された核酸分子」という用語は、二価の、二重特異抗体（VH および VL 領域が、ダイアボディの配列以外の他の配列を含有しないダイアボディなど）をコードする配列も含むものとする。

【0130】

「ベクター」という用語は、核酸分子に連結されている別の核酸を輸送することができる核酸分子を含む。ベクターの 1 つの種類は「プラスミド」であり、これは、その中にさらなる DNA セグメントを連結し得る環状二本鎖 DNA ループを表す。ベクターの別の種類はウイルスベクターであり、ウイルスベクターにおいて、追加の DNA セグメントはウイルスゲノム中に連結され得る。ある種のベクターは、当該ベクターがその中に導入された宿主細胞中で自律的複製を行うことができる（例えば、細菌の複製起点およびエピソード哺乳動物ベクターを有する細菌ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソード哺乳動物ベクター）は、宿主細胞中への導入時に、宿主細胞のゲノム中に組み込まれることが可能であり、これにより、宿主ゲノムとともに複製される。さらに、ある種のベクターは、それらが作用可能に連結されている遺伝子の発現を誘導することが可能である。このようなベクターは、本明細書において、「組換え発現ベクター」（または単に、「発現ベク

10

20

30

40

50

ター」)と称される。一般に、組換えDNA技術において有用な発現ベクターは、しばしば、プラスミドの形態である。プラスミドは、最も一般的に使用されるベクターの形態であるので、本明細書において、「プラスミド」および「ベクター」は互換的に使用され得る。しかしながら、本発明は、均等な機能を果たす、ウイルスベクターなどの(例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス)発現ベクターのこのような他の形態を含むものとする。

【0131】

「組換え宿主細胞」(または単に、「宿主細胞」という用語は、組換え発現ベクターがその中に導入されている細胞を含む。このような単語は、当該細胞を表すのみならず、このような細胞の子孫も表すことを理解すべきである。変異または環境的な影響のために、後続の世代中にある種の修飾が生じ得るので、このような子孫は、実際には、親細胞と同一でないことがあり得るが、本明細書において使用される「宿主細胞」という用語の範囲に、なお含まれる。

【0132】

本明細書において使用される「修飾する」という用語は、抗体またはその抗原結合部分中の1つまたはそれ以上のアミノ酸を変化させることを表すものとする。変化は、1つまたはそれ以上の位置においてアミノ酸を付加、置換または欠失させることによって生成させることができる。変化は、PCR突然変異誘発などの公知の技術を用いて生成させることができる。

【0133】

「接触位置」という用語には、26の公知の抗体抗原構造の1つにおいて抗原に接触するアミノ酸によって占められている、抗体の重鎖可変領域または軽鎖可変領域のCDR1、CDR2またはCDR3中のアミノ酸位置が含まれる。抗体抗原複合体の26の公知の解明された構造のいずれかの中のCDRアミノ酸が抗原と接触すれば、そのアミノ酸は、接触位置を占有すると考えることができる。接触位置は、非接触位置より、抗原に接触するアミノ酸によって占有される可能性がより高い。好ましくは、接触位置は、26の構造のうち3より多い構造中で(>11.5%)抗原に接触するアミノ酸を含有するCDR位置である。最も好ましくは、接触位置は、25の構造のうち8より多い構造中で(>32%)抗原に接触するアミノ酸を含有するCDR位置である。

【0134】

「高頻度変異位置」という用語には、抗体のインビボ親和性成熟の間に、体細胞高頻度変異に対する高い頻度または確率を有すると考えられている抗体の重鎖可変領域または軽鎖可変領域のCDR1、CDR2またはCDR3領域中の位置を占めるアミノ酸残基が含まれる。「体細胞性高頻度変異に対する高い頻度または確率」には、抗体のインビボ親和性成熟の間に、残基が体細胞性高頻度変異を受ける5から約40%の頻度または確率が含まれる。この表記されている範囲内の全ての範囲、例えば5から約30%、例えば5から約15%、例えば15から約30%も、この発明の一部であることが意図されることを理解すべきである。

【0135】

「好ましい選択的突然変異誘発位置」という用語には、接触および高頻度変異位置の両方であると考えられる、重鎖可変領域または軽鎖可変領域のCDR1、CDR2またはCDR3領域中の位置を占めるアミノ酸残基が含まれる。

【0136】

「選択的突然変異誘発アプローチ」という用語には、少なくとも1つの好ましい選択的突然変異誘発位置、高頻度変異および/または接触位置のCDRアミノ酸を選択し、個別に変異させることによって、抗体の活性を改善する方法が含まれる。「選択的に変異された」ヒト抗体とは、選択的突然変異誘発アプローチを用いて選択された位置に変異を含有する抗体である。別の実施形態において、選択的突然変異誘発アプローチは、抗体の重鎖可変領域のCDR1、CDR2もしくはCDR3(以下、それぞれ、H1、H2およびH3)または軽鎖可変領域のCDR1、CDR2またはCDR3(以下、それぞれ、L1、

10

20

30

40

50

L 2 および L 3 と称される。) 中の選択された各アミノ酸残基を優先的に変異させる方法を提供することが意図される。アミノ酸残基は、好ましい選択的突然変異誘発位置、接触位置または高頻度変異位置から選択され得る。各アミノ酸は、軽鎖または重鎖可変領域中の位置に基づいて選択される。高頻度変異位置は接触位置でもあり得ることを理解すべきである。一実施形態において、選択的突然変異誘発アプローチは、「標的化されたアプローチ」である。「標的化されたアプローチ」という用語には、標的化された様式で、抗体の重鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 もしくは C D R 3 または軽鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 もしくは C D R 3 中の選択された各アミノ酸残基を優先的に変異させる方法が含まれるものとする(例えば、「群ごとの標的化されたアプローチ」または「C D R ごとの標的化されたアプローチ」)。「群ごとの標的化されたアプローチ」では、群 I (L 3 および H 3 を含む。)、I I (H 2 および L 1 を含む。) および I I I (L 2 および H 1 を含む。) を含む選択的変異に対して、特定の群中の各アミノ酸残基が標的とされる(群は、標的化が好ましい順序で列記されている。。「C D R ごとの標的化されたアプローチ」では、標的化が好ましい以下の順で、H 3、L 3、H 2、L 1、H 1 および L 2、特定の C D R 中の各アミノ酸残基が選択的変異に対する標的とされる。選択されたアミノ酸残基は、例えば、少なくとも 2 つの他のアミノ酸残基へ変異され、抗体の活性に対する変異の効果が測定される。活性は、抗体の結合特異性／親和性および／または抗体の中和能の変化として測定される。選択的突然変異誘発アプローチは、ファージディスプレイ、ヒト I g G 生殖系列遺伝子を有するトランスジェニック動物、ヒト B 細胞から単離されたヒト抗体を含むあらゆる源に由来するあらゆる抗体の最適化のために使用することができることを理解すべきである。好ましくは、選択的突然変異誘発アプローチは、ファージディスプレイ技術を用いてさらに最適化することができない抗体に対して使用される。ファージディスプレイ、ヒト I g G 生殖系列遺伝子を有するトランスジェニック動物、ヒト B 細胞から単離されたヒト抗体を含むあらゆる源に由来する抗体は、選択的突然変異誘発アプローチの前または後に、逆変異へ供され得ることを理解すべきである。

10

20

30

【0137】

「活性増強アミノ酸残基」という用語は、抗体の活性を改善するアミノ酸残基を含む。活性増強アミノ酸残基は、好ましい選択的突然変異誘発位置、接触位置または高頻度変異位置のアミノ酸残基を置換し得、さらに、2 以上の活性増強アミノ酸残基が 1 つまたはそれ以上の C D R 内に存在し得ることを理解すべきである。活性増強アミノ酸残基には、抗体の結合特異性／親和性、例えば、ヒト I L - 1 2 への抗ヒト I L - 1 2 抗体の結合を改善するアミノ酸残基が含まれる。活性増強アミノ酸残基は、抗体(例えば、ヒト I L - 1 2 を阻害するヒト I L - 1 2 抗体)の中和能を改善するアミノ酸残基も含むものとする。

【0138】

「C_{m a x}」という用語は、剤の投与後に、対象中に観察された剤の最大またはピーク血清または血漿濃度を表す。

【0139】

「T_{m a x}」という用語は、C_{m a x} が生じた時を表す。

【0140】

「生物学的利用可能性」または「F %」という用語は、所与の剤形の投与後に、吸収され、全身循環に入る投薬の割合またはパーセントを表す。剤の投薬は、あらゆる経路を通じて、好ましくは、静脈内または皮下注射を介して投与され得る。

40

【0141】

「第二の剤と組み合わせた第一の剤」という用語におけるような「組み合わせ」という用語には、例えば、同じ医薬として許容される担体中に溶解もしくは相互混合され得る第一の剤と第二の剤の同時投与または第一の剤に続く第二の剤の投与または第二の剤に続く第一の剤の投与が含まれる。従って、本発明は、組み合わせ治療的処置の方法および組み合わせ医薬組成物を含む。

【0142】

「同時治療的処置」という用語におけるような「同時」という用語は、第二の剤の存在

50

下である剤を投与することを含む。同時治療的処置法には、第一、第二、第三またはさらなる剤が同時投与される方法が含まれる。同時治療的処置法には、第二の剤またはさらなる剤の存在下で、第一またはさらなる剤が投与され、第二の剤またはさらなる剤は、例えば、予め投与され得る方法も含まれる。同時の治療的処置法は、異なる行為者によって、段階的に実施され得る。例えば、第一の剤（およびさらなる剤）が第二の剤（およびさらなる剤）の存在下での投与後である限り、ある行為者が第一の剤を対象に投与し、別の行為者が第二の剤を対象に投与することができ、投与する工程は、同時に、またはほぼ同時に、または離れた時間で実施することができる。行為者および対象は、同じ実体（例えば、ヒト）であり得る。

【0143】

本明細書において使用される「組み合わせ療法」という用語は、2つまたはそれ以上の治療用物質（例えば、抗IL-12、抗IL-23抗体および別の薬物）の投与を表す。他の薬物は、抗IL-12、抗IL-23抗体の投与と同時に、投与前または投与後に投与され得る。

【0144】

本明細書において使用される「投薬」という用語は、治療目的を達成するための（例えば、乾癬の治療）、物質（例えば、抗IL-12、抗IL-23抗体）の投与を表す。

【0145】

本明細書において使用される「用量」という用語は、対象に投与される物質の量、例えばミリグラム（mg）を表す。一実施形態において、用量は、固定用量であり、例えば、物質が投与される対象の体重に依存しない。別の実施形態において、用量は、固定用量でなく、例えば、物質が投与される対象の体重に依存する。本発明の方法で用いるための典型的な用量、例えば固定用量は、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mgまたは約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mgまたは約300mgを含む。一実施形態において、用量は、約100から約300mgである。なお別の実施形態において、用量は、約100から約200mgである。上記の範囲の中間の範囲も、本発明により構想される。例えば、これらの値のいずれか1つを上限または下限として有する範囲、例えば約110mgから約170mg、約150mgから約220mgなども本発明の一部であると意図される。

【0146】

本明細書において使用される「周期性」という用語は、これが物質（例えばIL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合する抗体）の投与に関連する場合、対象への物質の投与の（規則正しい）繰り返しサイクルを表す。一実施形態において、対象への物質の投与の繰り返しサイクルは、治療目的を達成する。物質の投与の周期性は、約1週間に1回、2週間に1回、約3週間に1回、約4週間に1回、約5週間に1回、約6週間に1回、約7週間に1回、約8週間に1回、約9週間に1回、約10週間に1回、約11週間に1回、約12週間に1回、約13週間に1回、約14週間に1回、約15週間に1回、約16週間に1回、約17週間に1回、約18週間に1回、約19週間に1回、約20週間に1回、約21週間に1回、約22週間に1回、約23週間に1回、約24週間に1回、約5-10日間に1回、約10-20日間に1回、約10-50日間に1回、約10-100日間に1回、約10-200日間に1回、約25-35日間に1回、約20-50日間に1回、約20-100日間に1回、約20-200日間に1回、約30-50日間に1回、約30-90日間に1回、約30-100日間に1回、約30-200日間に1回、約50-150日間に1回、約50-200日間に1回、約60-180日間に1回または約80-100日間に1回であり得る。上記の時間の中間の周期性も、本発明により構想される。上記の範囲の中間の範囲も、本発明により構想される。例えば、これらの値のいずれか1つを上限または下限として有する範囲、例えば約110日間から約170日間、約160日間から約220日間なども本発明の一部であると意図さ

10

20

30

40

50

れる。

【0147】

本明細書において使用される「約4週間に1回の周期性」という用語は、これが物質（例えばIL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合する抗体）の投与に関連する場合、約4週間に1回、約28日間に1回または約1ヶ月に1回の対象への物質の投与の（規則正しい）繰り返しサイクルを表す。一実施形態において、対象への物質の投与の繰り返しサイクルは、単独でまたは物質を投与する他の繰り返しサイクル（例えば第一の周期性ならば、第二のおよび／または第三の周期性とともに、第二の周期性ならば、第一のおよび／または第三の周期性とともにならびに第三の周期性ならば、第一のおよび第二の周期性とともに）とともにのいずれかで、治療目的（例えば乾癬を治療すること）を達成または維持する。好ましくは、物質は、22-34日間に1回、24-32日間に1回、さらにより好ましくは26-30日間に1回（例えば26、27、28、29または30日間に1回）、最も好ましくは28日間に1回投与される。

10

【0148】

本明細書において使用される「約12週間に1回の周期性」という用語は、これが物質（例えばIL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合する抗体）の投与に関連する場合、約12週間に1回、約84日間に1回または約3ヶ月に1回の対象への物質の投与の（規則正しい）繰り返しサイクルを表す。一実施形態において、対象への物質の投与の繰り返しサイクルは、単独でまたは物質を投与する他の繰り返しサイクル（例えば第一の周期性ならば、第二のおよび／または第三の周期性とともに、第二の周期性ならば、第一のおよび／または第三の周期性とともにならびに第三の周期性ならば、第一のおよび第二の周期性とともに）とともにのいずれかで、治療目的（例えば乾癬を治療すること）を達成または維持する。好ましくは、物質は、78-90日間に1回、80-88日間に1回、さらにより好ましくは82-86日間に1回（例えば82、83、84、85または86日間に1回）、最も好ましくは84日間に1回投与される。

20

【0149】

「周期性の継続期間」とは、投与の繰り返しサイクルが繰り返される時間を表す。

【0150】

例えば、物質の投与の周期性の継続期間は、その間の投与の周期性が約1週間に1回である約12週間であり得る。例えば、周期性の継続期間は、その間の投与の周期性が約4週間に1回、例えば物質が0週目と4週目に投与される約6週間であり得る。

30

【0151】

周期性の継続期間は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間、約12週間、約15週間、約20週間、約25週間、約30週間、約35週間、約40週間、約45週間、約50週間、約52週間、約55週間、約60週間、約70週間、約80週間、約90週間もしくは約100週間またはそれより長くであり得る。一実施形態において、周期性の継続期間は、治療目的、例えば治療、治療の維持などを達成する、例えばPASI50、PASI75、PASI90、PASI100スコアまたは0もしくは1のPGAスコアを維持するために必要なまたは必要とされる長さについてである。上記の時間の中間の周期性の継続期間も、本発明により構想される。

40

【0152】

周期性の継続期間は、約4週間、約8週間、約12週間、約16週間、約20週間、約24週間、約28週間、約32週間、約36週間、約40週間、約44週間、約48週間、約52週間またはそれより長くであり得る。周期性の継続期間は、少なくとも約4週間、少なくとも約8週間、少なくとも約12週間、少なくとも約16週間、少なくとも約20週間、少なくとも約24週間、少なくとも約28週間、少なくとも約32週間、少なくとも約36週間、少なくとも約40週間、少なくとも約44週間、少なくとも約48週間または少なくとも約52週間であり得る。

【0153】

50

さらに、周期性の継続期間は、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、少なくとも約10週間、少なくとも約11週間、少なくとも約12週間、少なくとも約15週間、少なくとも約20週間、少なくとも約25週間、少なくとも約30週間、少なくとも約35週間、少なくとも約40週間、少なくとも約45週間、少なくとも約50週間、少なくとも約55週間、少なくとも約60週間、少なくとも約70週間、少なくとも約80週間、少なくとも約90週間または少なくとも約100週間であり得る。

【0154】

「治療された」、「治療する」または「治療」との用語は、治療される状態、障害または疾患と関連するまたはそれにより引き起こされる少なくとも1つの症状の縮小または緩和を含む。例えば、治療は、障害の1以上の症状の縮小または障害の完全な根絶であり得る。「治療」または「治療する」（例えば乾癬を治療する）とは、治療目的を達成または維持することを意味する。「治療」または「治療する」は、以前の治療に対する応答（例えば第一の周期性に従う第一の用量の投与の後に達成される；または第一の周期性に従う第一の用量および第二の周期性に従う第二の用量の投与の後に達成される；または第一の周期性に従う第一の用量および第二の周期性に従う第一もしくは第二の用量および第三の周期性に従う第一、第二もしくは第三の用量の投与の後に達成される以前の応答）を維持することを意味し得る。乾癬の「治療」または乾癬を「治療する」は、治療の間または治療の後のある期間にわたって（例えば少なくとも2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、46、48、50、52、54、56、58もしくは60週間またはそれより長くにわたって）0/1のPGAスコアまたはPASI50、PASI75、PASI90もしくはPASI100応答スコアを達成または維持することを意味することがある。乾癬の「治療」または乾癬を「治療する」は、健康関連の生活の質（HRQOL）成果を達成または維持することも意味することがある。HRQOL成果は、皮膚科学的な生活の質指数（DLQI）、Ps関連疼痛（VAS-Ps）および乾癬性関節炎関連疼痛（VAS-PsA）についての視覚的アナログ尺度、短縮版36健康調査精神的（MCs）および身体的（PCS）要素サマリースコアならびに全活動障害（TAI）スコアを含む。乾癬の「治療」または乾癬を「治療する」は、本明細書で提供されるHRQOL成果のいずれか、例えばDLQI、VAS-Ps、VAS-PsA、MCs、PCSおよびTAIのいずれか1つまたは組み合わせについての臨床的に意義のある最小の差（MCID）を達成または維持することも意味することがある。乾癬の「治療」または乾癬を「治療する」は、本明細書で提供されるHRQOL成果のいずれか、例えばDLQI、VAS-Ps、VAS-PsA、MCs、PCSおよびTAIのいずれか1つまたは組み合わせについての臨床的に意義のある最小の差（MCID）応答率を達成または維持することも意味することがある。乾癬の「治療」または乾癬を「治療する」は、本明細書で提供されるHRQOL成果のいずれか、例えばDLQI、VAS-Ps、VAS-PsA、MCs、PCSおよびTAIのいずれか1つまたは組み合わせについての臨床的に意義のある低下を達成または維持することも意味することがある。乾癬の「治療」または乾癬を「治療する」は、治療の間または治療の後のある期間にわたって（例えば少なくとも2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、46、48、50、52、54、56、58もしくは60週間またはそれより長くにわたって）爪乾癬重度指数（NAPSI）スコアを達成または維持することも意味することがある。乾癬の「治療」または乾癬を「治療する」は、本明細書で提供される成果のいずれかを、対象の集団のあるパーセンテージ（例えば対象の集団の少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%または100%）において達成または維持することも意味することがある。

【0155】

本明細書において使用される「キット」という用語は、IL-12 関連疾患を治療するために、それを用いて本発明の抗 IL-12、抗 IL-23 抗体を投与するための成分を含むパッケージ化された製品を表す。キットは、好ましくは、キットの成分を保持する箱または容器を含む。箱または容器には、ラベルまたは食品医薬品局によって承認されたプロトコールが添付される。箱または容器は、プラスチック、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレンまたはプロピレン容器内に好ましくは含有される本発明の成分を保持する。容器は、蓋されたチューブまたは瓶であり得る。キットは、抗 IL-12、抗 IL-23 抗体を投与するための指示書も含むことができる。

【0156】

本発明の様々な態様が、以下の小節中に、さらに詳しく記載されている。

10

I. ヒト IL-12 / ヒト IL-23 の p40 サブユニットに結合するヒト抗体

本発明は、乾癬の治療のために、ヒト IL-12 に結合するヒト抗体またはその抗原結合部分を使用する方法および組成物を提供する。本発明は、IL-12 および IL-23 の両方を結合する抗体を使用する方法および組成物も含む。好ましくは、本発明において使用されるヒト抗体は、組換え、中和ヒト抗 h IL-12 / IL-23 抗体である。

【0157】

一実施形態において、本発明において使用される抗体は、抗体 ABT-874 である（米国特許第 6, 914, 128 号を参照）。ABT-874 は、インターロイキン 12（IL-12）および IL-23 に対する完全ヒト抗体である。ABT-874 は、乾癬（Ps）の治療における有効性が確認された標的である IL-12 および IL-23 の両方に共通する p40 サブユニットへ大きな親和性で結合する。

20

【0158】

ヒト IL-12 / IL-23 の p40 サブユニットに結合する抗体は、米国特許第 6, 914, 128 号の実施例 1 に記載されているファージディスプレイ技術によるなど、例えば、h IL-12 を用いて、1 つまたはそれ以上のヒト V_L および V_H cDNA ライブラリーをスクリーニングすることによって選択することができる。ヒト V_L および V_H cDNA ライブラリーのスクリーニングは、まず、一連の抗 IL-12 抗体を同定し、さらなる開発のために、そのうちの 1 つの抗体（本明細書において、「Joe 9」（または「Joe 9 野生型」と称される。））を選択した。Joe 9 は、相対的に低い親和性のヒト IL-12 抗体（例えば、約 0.1 秒^{-1} の K_{off} ）であるが、h IL-12 を特異的に結合し、検出するのに有用である。Joe 9 抗体の親和性は、重鎖および軽鎖 CDR の突然変異誘発を実施し、「ミックスおよびマッチされ」、さらに変異を受けた軽鎖および重鎖可変領域のパネルを作製し、h IL-12 に対して増加した親和性を有する多くのさらなる抗 h IL-12 抗体をもたらすことによって改善された（実施例 1、米国特許第 6, 914, 128 号の表 2（本明細書に添付されている添付書類 A の表 2 参照）および米国特許第 6, 914, 128 号の図 1A から D の配列並置参照（本明細書の図 8A から D 参照））。

30

【0159】

これらの抗体のうち、本明細書において Y61 と称されるヒト抗 h IL-12 抗体が、結合親和性の著しい改善を示した（例えば、約 $2 \times 10^{-4} \text{ 秒}^{-1}$ の K_{off} ）。Y61 抗 h IL-12 抗体は、重鎖および軽鎖 CDR 内の特異的アミノ酸残基を個別に変異させることによって、さらなる親和性成熟のために選択された。Y61 のアミノ酸残基は、好ましい選択的突然変異誘発位置、接触および／または高頻度変異位置を占めるアミノ酸残基に基づいて、部位特異的変異（選択的突然変異誘発アプローチ）のために選択された。重鎖および軽鎖 CDR 中の選択された位置での置換の要約が、米国特許第 6, 914, 128 号の図 2A から 2H（本明細書の図 9A から H）に示されている。本明細書において J695（ABT-874 と同称される。）（Abbott Laboratories）と称される本発明の好ましい組換え中和抗体は、Y61 の軽鎖 CDR 2 の 50 位における Gly から Tyr への置換および Y61 の軽鎖 CDR 3 の 94 位における Gly から Tyr への置換から生じた。

40

50

【0160】

J o e 9 野生型から J 6 9 5 への系統上での、本発明において使用される抗 I L - 1 2 抗体のパネルの重鎖および軽鎖可変領域のアミノ酸配列並置が、米国特許第 6 , 9 1 4 , 1 2 8 号の図 1 A から 1 D (本明細書中の図 8 A から D) に示されている。これらの配列並置によって、J o e 9 から J 6 9 5 への系統上に、h I L - 1 2 を結合する本発明の抗体の好ましい重鎖および軽鎖可変領域に対するコンセンサス配列ならびに C D R 3、C D R 2 および C D R 1 に対するコンセンサス配列の同定が可能となった。さらに、米国特許第 6 , 9 1 4 , 1 2 8 号の図 2 A から 2 H (本明細書中の図 9 A から H) にまとめられている Y 6 1 突然変異誘発分析によって、Y 6 1 からの修飾を有するが、優れた h I L - 1 2 結合特性をなお保持する配列を包含する Y 6 1 から J 6 9 5 への系統上に、h I L - 1 2 を結合する重鎖および軽鎖可変領域に対するコンセンサス配列ならびに h I L - 1 2 を結合する C D R 3、C D R 2 および C D R 1 に対するコンセンサス配列の同定が可能となった。添付の配列表中の配列識別子によって特定される本発明の好ましい C D R、V H および V L 配列 (コンセンサス配列を含む。) が、以下に要約されている。

10

【0161】

【表 1】

配列番号	抗体鎖	領域	配列
1	コンセンサスJ o e 9からJ 6 9 5	CDR H3	(H/S) - G - S - (H/Y) - D - (N/T/Y)
2	コンセンサスJ o e 9からJ 6 9 5	CDR L3	Q - (S/T) - Y - (D/E) - (S/R/K) - (S/G/Y) - (L/F/T/S) - (R/S/T/W/H) - (G/P) - (S/T/A/L) - (R/S/M/T/L) - (V/I/T/M/L)
3	コンセンサスJ o e 9からJ 6 9 5	CDR H2	F - I - R - Y - D - G - S - N - K - Y - Y - A - D - S - V - K - G
4	コンセンサスJ o e 9からJ 6 9 5	CDR L2	(G/Y) - N - (D/S) - (Q/N) - R - P - S
5	コンセンサスJ o e 9からJ 6 9 5	CDR H1	F - T - F - S - (S/E) - Y - G - M - H
6	コンセンサスJ o e 9からJ 6 9 5	CDR L1	(S/T) - G - (G/S) - (R/S) - S - N - I - (G/V) - (S/A) - (N/G/Y) - (T/D) - V - (K/H)
7	コンセンサスJ o e 9からJ 6 9 5	VH	(完全なVH配列; 配列表参照)
8	コンセンサスJ o e 9からJ 6 9 5	VL	(完全なVL配列; 配列表参照)
9	コンセンサスY 6 1からJ 6 9 5	CDR H3	H - (G/V/C/H) - (S/T) - (H/T/V/R/I) - (D/S) - (N/K/A/T/S/F/W/H)
10	コンセンサスY 6 1からJ 6 9 5	CDR L3	Q - S - Y - (D/S) - (X a a) - (G/D/Q/L/F/R/H/N/Y) - T - H - P - A - L - L
11	コンセンサスY 6 1からJ 6 9 5	CDR H2	(F/T/Y) - I - (R/A) - Y - (D/S/E/A) - (G/R) - S - (X a a) - K - (Y/E) - Y - A - D - S - V - K - G
12	コンセンサスY 6 1からJ 6 9 5	CDR L2	(G/Y/S/T/N/Q) - N - D - Q - R - P - S
13	コンセンサスY 6 1からJ 6 9 5	CDR H1	F - T - F - (X a a) - (X a a) - (Y/H) - (G/M/A/N/S) - M - H
14	コンセンサスY 6 1からJ 6 9 5	CDR L1	S - G - G - R - S - N - I - G - (S/C/R/N/D/T) - (N/M/I) - (T/Y/D/H/K/P) - V - K
15	コンセンサスY 6 1からJ 6 9 5	VH	(完全なVH配列; 配列表参照)
16	コンセンサスY 6 1からJ 6 9 5	VL	(完全なVL配列; 配列表参照)
17	Y 6 1	CDR H3	H - G - S - H - D - N
18	Y 6 1	CDR L3	Q - S - Y - D - R - G - T - H - P - A - L - L
19	Y 6 1	CDR H2	F - I - R - Y - D - G - S - N - K - Y - Y - A - D - S - V - K - G

10

20

30

40

20	Y61	CDR L2	G-N-D-Q-R-P-S
21	Y61	CDR H1	F-T-F-S-S-Y-G-M-H
22	Y61	CDR L1	S-G-G-R-S-N-I-G-S-N-T-V-K
23	Y61	VH	(完全なVH配列; 配列表参照)
24	Y61	VL	(完全なVL配列; 配列表参照)
25	J695	CDR H3	H-G-S-H-D-N
26	J695	CDR L3	Q-S-Y-D-R-Y-T-H-P-A-L-L
27	J695	CDR H2	F-T-R-Y-D-G-S-N-K-Y-Y-A-D-S-V-K-G
28	J695	CDR L2	Y-N-D-Q-R-P-S
29	J695	CDR H1	F-T-F-S-S-Y-G-M-H
30	J695	CDR L1	S-G-S-R-S-N-I-G-S-N-T-V-K
31	J695	VH	(完全なVH配列; 配列表参照)
32	J695	VL	(完全なVL配列; 配列表参照)

10

20

【0162】

Joe9野生型の親和性成熟から産生された抗体は、 K_d および K_{off} 速度を測定するために、表面プラズモン共鳴分析によって機能的に性質決定された。約 0.1 s^{-1} から約 $1 \times 10^{-5}\text{ s}^{-1}$ の範囲内の K_{off} 速度、より好ましくは、約 $1 \times 10^{-4}\text{ s}^{-1}$ から $1 \times 10^{-5}\text{ s}^{-1}$ またはそれ以下の K_{off} を有する一連の抗体が作製された。抗体は、米国特許第6,914,128号の実施例3に記載されているように、フィトヘマグルチニン(PHA)芽球増殖を阻害する能力に関しても、インビトロで性質決定された。約 $1 \times 10^{-6}\text{ M}$ から約 $1 \times 10^{-11}\text{ M}$ 、より好ましくは、約 $1 \times 10^{-10}\text{ M}$ から約 $1 \times 10^{-11}\text{ M}$ またはそれ以下の範囲の IC_{50} 値を有する一連の抗体が作製された。

30

【0163】

従って、一態様において、本発明は、ヒトIL-12に結合し、表面プラズモン共鳴によって測定された場合に、 0.1 s^{-1} もしくはそれ以下の K_{off} 速度定数でヒトIL-12から解離し、または $1 \times 10^{-6}\text{ M}$ もしくはそれ以下の IC_{50} でインビトロフィトヘマグルチニン芽球増殖アッセイ(PHAアッセイ)において、フィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分を使用するための方法および組成物を提供する。好ましい実施形態において、単離されたヒトIL-12抗体またはその抗原結合部分は、 $1 \times 10^{-2}\text{ s}^{-1}$ もしくはそれ以下の K_{off} 速度定数でヒトIL-12から解離し、またはインビトロでのPHAアッセイにおいて、 $1 \times 10^{-7}\text{ M}$ もしくはそれ以下の IC_{50} でフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。さらに好ましい実施形態において、単離されたヒトIL-12抗体またはその抗原結合部分は、 $1 \times 10^{-3}\text{ s}^{-1}$ もしくはそれ以下の K_{off} 速度定数でヒトIL-12から解離し、またはインビトロでのPHAアッセイにおいて、 $1 \times 10^{-8}\text{ M}$ もしくはそれ以下の IC_{50} でフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。さらに好ましい実施形態において、単離されたヒトIL-12抗体またはその抗原結合部分は、 $1 \times 10^{-4}\text{ s}^{-1}$ もしくはそれ以下の K_{off} 速度定数でヒトIL-12から解離し、またはインビトロでのPHAアッセイにおいて、 $1 \times 10^{-9}\text{ M}$ もしくはそれ以下の IC_{50} でフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。さらに好ましい実施形態において、単離されたヒトIL-12抗体またはその抗原結合部分は、 $1 \times 10^{-5}\text{ s}^{-1}$ もしくはそれ以下の K_{off} 速度定数でヒトIL-12から解離し、またはインビトロでのPHAアッセイにおいて、 $1 \times 10^{-10}\text{ M}$ も

40

50

しくはそれ以下の IC_{50} でフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。さらに好ましい実施形態において、単離されたヒト IL-12 抗体またはその抗原結合部分は、 $1 \times 10^{-5} s^{-1}$ もしくはそれ以下の K_{off} 速度定数でヒト IL-12 から解離し、またはインビトロでの PHA アッセイにおいて、 $1 \times 10^{-11} M$ もしくはそれ以下の IC_{50} でフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する。

【0164】

IL-12 抗体の解離速度定数 (K_{off}) は、表面プラズモン共鳴 (米国特許第 6, 914, 128 号の実施例 5 参照) によって測定することができる。一般に、表面プラズモン共鳴分析は、BIAcore システム (Pharmacia Biosensor, Piscataway, NJ) を用いて、表面プラズモン共鳴 (SPR) により、リガンド (バイオセンサーマトリックス上に固定された組換えヒト IL-12) と分析物 (溶液中の抗体) の間のリアルタイム結合相互作用を測定する。表面プラズモン分析は、分析物 (バイオセンサーマトリックス上の抗体) を固定化し、リガンド (溶液中の組換え IL-12) を提示することによっても実施することができる。IL-12 抗体またはその抗原結合部分の中和活性は、いくつかの適切なインビトロアッセイの 1 つまたはそれ以上を用いて評価することができる (米国特許第 6, 914, 128 号の実施例 3 参照)。

【0165】

抗体重鎖および軽鎖 CDR は、抗原に対する抗体の結合特異性／親和性において重要な役割を果たしていることが本分野において周知である。従って、本発明は、Joe 9 の軽鎖および重鎖 CDR を有するヒト抗体ならびに該抗体の結合特異性／親和性を改善するために修飾された CDR を有する他の抗体を包含する。米国特許第 6, 914, 128 号の実施例 1 に示されているように、軽鎖および重鎖 CDR に対する一連の修飾は、ヒト抗 h IL-12 抗体の親和性成熟をもたらす。ヒト IL-12 を結合する Joe 9 野生型から J695 にわたる一連のヒト抗体の重鎖および軽鎖可変領域アミノ酸配列の並置が、米国特許第 6, 914, 128 号の図 1A から 1D (本明細書の図 8A から D) に示されている。抗体の CDR に対するコンセンサス配列モチーフは、配列の並置から決定することができる。例えば、Joe 9 から J695 への系統の VH CDR3 に対するコンセンサスモチーフは、アミノ酸配列: (H/S) - G - S - (H/Y) - D - (N/T/Y) (配列番号 1) を含み、これは、配列番号 7 に示されているコンセンサス HCVR の 95 位から 102 位までのアミノ酸を包含する。VL CDR3 に対するコンセンサスモチーフは、配列番号 8 に示されているコンセンサス LCVR の 89 から 97 位までのアミノ酸を包含するアミノ酸配列: Q - (S/T) - Y - (D/E) - (S/R/K) - (S/G/Y) - (L/F/T/S) - (R/S/T/W/H) - (G/P) - (S/T/A/L) - (R/S/M/T/L - V/I/T/M/L) (配列番号 2) を含む。

【0166】

従って、別の態様において、本発明は、

- a) $1 \times 10^{-6} M$ またはそれ以下の IC_{50} で、インビトロ PHA アッセイにおいてフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する特徴、
 - b) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3 を有する特徴、および
 - c) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 を有する特徴
- を有する単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分を含む方法および組成物を提供する。

【0167】

好ましい実施形態において、抗体は、アミノ酸配列: F - I - R - Y - D - G - S - N - K - Y - Y - A - D - S - V - K - G (配列番号 3) (アミノ酸配列配列番号 7 を含むコンセンサス HCVR の 50 から 65 位までのアミノ酸を包含する。) を含む VH CDR2 をさらに含み、およびアミノ酸配列 (G/Y) - N - (D/S) - (Q/N) - R - P - S (配列番号 4) (アミノ酸配列配列番号 8 を含むコンセンサス LCVR の 50 から 56 位までのアミノ酸を包含する。) を含む VL CDR2 をさらに含む。

【0168】

別の好ましい実施形態において、抗体は、アミノ酸配列：F-T-F-S-(S/E)-Y-G-M-H（配列番号5）（アミノ酸配列配列番号7を含むコンセンサスHCVRの27から35位までのアミノ酸を包含する。）を含むVHCDR1をさらに含み、およびアミノ酸配列：(S/T)-G-(G/S)-(R/S)-S-N-I-(G/V)-(S/A)-(N/G/Y)-(T/D)-V-(K/H)（配列番号6）（アミノ酸配列配列番号8を含むコンセンサスLCVRの24から34位までのアミノ酸を包含する。）を含むVLC DR 1をさらに含む。

【0169】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明において使用される抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を含むHCVRおよび配列番号8のアミノ酸配列を含むLCVRを含む。

【0170】

さらなるコンセンサスモチーフは、J695抗体をもたらしたY61に対して行われた変異分析に基づいて決定することができる（米国特許第6,914,128号の図2Aから2Hに要約されている。本明細書中の図9AからH）。米国特許第6,914,128号の図2Aから2H（本明細書中の図9AからH）に示されているグラフによって示されるように、Y61の重鎖および軽鎖CDRのある種の残基は、抗体のhIL-12結合特性を著しく損なわない置換に適していた。例えば、12の異なるアミノ酸残基でのCDRH1中の30位の各置換は、抗体の K_{off} 速度を著しく低下させず、この位置が、様々な異なるアミノ酸残基での置換に適していることを示唆する。従って、変異分析に基づいて（すなわち、他のアミノ酸残基による置換に適したY61内の位置）、コンセンサスモチーフが決定された。重鎖および軽鎖CDR3に対するコンセンサスモチーフが、それぞれ、配列番号9および10に示されており、重鎖および軽鎖CDR2に対するコンセンサスモチーフが、それぞれ、配列番号11および12に示されており、ならびに重鎖および軽鎖CDR1に対するコンセンサスモチーフが、それぞれ、配列番号13および14に示されている。VHおよびVL領域に対するコンセンサスモチーフが、それぞれ、配列番号15および16に示されている。

【0171】

従って、一態様において、本発明は、

- a) 1×10^{-9} Mまたはそれ以下のIC₅₀で、インビトロPHAアッセイにおいてフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する特徴、
 - b) 配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3を有する特徴、および
 - c) 配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を有する特徴
- を有する単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分を含む。

【0172】

好ましい実施形態において、抗体は、配列番号11のアミノ酸配列を含むVHCDR2をさらに含み、および配列番号12のアミノ酸配列を含むVLC DR 2をさらに含む。

【0173】

別の好ましい実施形態において、抗体は、配列番号13のアミノ酸配列を含むVHCDR1をさらに含み、および配列番号14のアミノ酸配列を含むVLC DR 1をさらに含む。

【0174】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明において使用される抗体は、配列番号15のアミノ酸配列を含むHCVRおよび配列番号16のアミノ酸配列を含むLCVRを含む。

【0175】

本発明において使用される好ましい抗体であるヒト抗hIL-12抗体Y61は、（米国特許第6,914,128号の実施例1に記載されているように）CDR3のPCR突然変異誘発によるJoe9野生型の親和性成熟によって作製することができる。Y61は、表面プラズモン共鳴によっておよびインビトロ中和アッセイによって測定された、改善された特異性／結合親和性を有していた。Y61の重鎖および軽鎖CDR3が、それぞれ

、配列番号 17 および 18 に示されており、Y61 の重鎖および軽鎖 CDR2 が、それぞれ、配列番号 19 および 20 に示されており、ならびに Y61 の重鎖および軽鎖 CDR1 が、それぞれ、配列番号 21 および 22 に示されている。Y61 の VH は配列番号 23 のアミノ酸配列を有しており、Y61 の VL は配列番号 24 のアミノ酸配列を有している（これらの配列は、Joe9 と並置されて、米国特許第 6,914,128 号の図 1A から 1D（本明細書中の図 8A から D）にも示されている。）。

【0176】

従って、別の態様において、本発明は、

- a) 1×10^{-9} M またはそれ以下の IC₅₀ で、インビトロ PHA アッセイにおいてフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害し、
 - b) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3 を有し、
 - c) 配列番号 18 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 を有する、
- 単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分の使用を特徴とする。

10

【0177】

好ましい実施形態において、本発明の方法および組成物において使用される単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分は、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2 および配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2 を有する。

【0178】

別の好ましい実施形態において、本発明の方法および組成物において使用される単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分は、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1 および配列番号 22 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1 を有する。

20

【0179】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明の方法および組成物において使用される単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分は、配列番号 23 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号 24 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0180】

ある種の実施形態において、完全長抗体は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA および IgE 定常領域などの重鎖定常領域および Kabat (Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242) に記載されているその中のあらゆるアロタイプのバリエーションを含む。好ましくは、抗体重鎖定常領域は IgG1 重鎖定常領域である。あるいは、抗体部分は、Fab 断片、F(ab')₂ 断片または一本鎖 Fv 断片であり得る。

30

【0181】

Y61 の各残基の修飾は、米国特許第 6,914,128 号の図 2A から 2H（本明細書中の図 9A から H）に示されている抗体パネルの作製をもたらした。各抗体の特異性／結合親和性は、表面プラズモン共鳴によっておよび／またはインビトロ中和アッセイによって測定された。

40

【0182】

従って、別の態様において、本発明は、

- a) インビトロでの PHA アッセイにおいて、 1×10^{-9} M またはそれ以下の IC₅₀ でフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害し、
 - b) 配列番号 404 から配列番号 469 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3 を有し、
 - c) 配列番号 534 から配列番号 579 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 を有する、
- 単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分を特徴とする。

【0183】

50

好ましい実施形態において、本発明の方法および組成物において使用される単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分は、配列番号335から配列番号403からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR2および配列番号506から配列番号533からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2を有する。

【0184】

別の好ましい実施形態において、単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分は、配列番号288から配列番号334からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR1および配列番号470から配列番号505からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1を有する。

【0185】

さらに別の好ましい実施形態において、単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分は、配列番号23のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号24のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0186】

ある種の実施形態において、完全長抗体は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgAおよびIgE定常領域などの重鎖定常領域およびKabat (Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)に記載されているその中のあらゆるアロタイプのバリエーションを含む。好ましくは、抗体重鎖定常領域はIgG1重鎖定常領域である。あるいは、抗体部分は、Fab断片、F(ab')₂断片または一本鎖Fv断片であり得る。

【0187】

本発明において使用され得る特に好ましい組換え中和抗体J695は、抗体Y61の接触および高頻度変異アミノ酸残基の部位指定突然変異誘発によって作製された(米国特許第6,914,128号の実施例2および以下のIII節参照)。J695は、軽鎖CDR2の50位のY61におけるGlyからTyrへの置換および軽鎖CDR3の94位のGlyからTyrへの置換がY61と異なる。J695の重鎖および軽鎖CDR3が、それぞれ、配列番号25および26に示されており、J695の重鎖および軽鎖CDR2が、それぞれ、配列番号27および28に示されており、ならびにJ695の重鎖および軽鎖CDR1が、それぞれ、配列番号29および30に示されている。J695のVHは配列番号31のアミノ酸配列を有しており、J695のVLは配列番号32のアミノ酸配列を有している(これらの配列は、Joe9と並置されて、米国特許第6,914,128号の図1Aから1D(本明細書中の図8AからD)にも示されている。)

【0188】

従って、別の態様において、本発明は、a) 1×10^{-9} Mまたはそれ以下のIC₅₀で、インビトロPHAアッセイにおいてフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害し、b) 配列番号25のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3を有し、およびc) 配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を有する、単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分を特徴とする。

【0189】

好ましい実施形態において、本発明において使用される単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分は、配列番号27のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2および配列番号28のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2を有する。

【0190】

別の好ましい実施形態において、本発明において使用される単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分は、配列番号29のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1および配列番号30のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1を有する。

【0191】

10

20

30

40

50

さらに別の好ましい実施形態において、本発明において使用される単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分は、配列番号31のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号32のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を有する。

【0192】

ある種の実施形態において、完全長抗体は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgAおよびIgE定常領域などの重鎖定常領域およびKabat (Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)に記載されているその中のあらゆるアロタイプのバリエーションを含む。好ましくは、抗体重鎖定常領域はIgG1重鎖定常領域である。あるいは、抗体部分は、Fab断片、F(ab')₂断片または一本鎖Fv断片であり得る。

【0193】

本発明のさらなる抗IL-12抗体を提供するために、Joe9からJ695または系統Y61からJ695への系列上の抗体のCDR3、CDR2およびCDR1に対する好ましいコンセンサス配列中にさらなる突然変異を施すことができる。PCR突然変異誘発などの標準的な分子生物学技術を使用し、軽鎖および／または重鎖CDR中の各接触または高頻度変異アミノ酸残基を標的化した後、本明細書に記載されているように、修飾された抗体の速度論的および機能的分析（例えば、米国特許第6,914,128号の実施例3に記載されている中和アッセイおよび米国特許第6,914,128号の実施例5に記載されているBIAcore分析によって）によって、このような修飾方法を実施することができる。

【0194】

従って、別の態様において、本発明は、

- a) インビトロでのPHAアッセイにおいて、 1×10^{-6} Mまたはそれ以下のIC₅₀でフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害し、
 - b) 配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2および配列番号5のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1または好ましい選択的突然変異誘発位置もしくは高頻度変異位置に1つもしくはそれ以上のアミノ酸置換を有するこれらの変異体（前記変異体は、配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2および配列番号5のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1を含む抗体より最大10倍高いk_{off}速度を有する。）を含み、
 - c) 配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3、配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2および配列番号6のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1または好ましい選択的突然変異誘発位置もしくは高頻度変異位置に1つもしくはそれ以上のアミノ酸置換を有するこれらの変異体（前記変異体は、配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3、配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2および配列番号6のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1を含む抗体より最大10倍高いK_{off}速度を有する。）を含む、
- 単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分の使用を特徴とする。

【0195】

別の態様において、本発明は、

- a) インビトロでのPHAアッセイにおいて、 1×10^{-9} Mまたはそれ以下のIC₅₀でフィトヘマグルチニン芽球の増殖を阻害し、
- b) 配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号11のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2および配列番号13のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1または好ましい選択的突然変異誘発位置、接触位置もしくは高頻度変異位置に1つもしくはそれ以上のアミノ酸置換を有するこれらの変異体（前記変異体は、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号11のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2および配列番号13のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1を含む抗体より最大10倍高いk_{off}速度を有する。）を含み

、
 c) 配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3、配列番号12のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2および配列番号14のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1または好ましい選択的突然変異誘発位置、接触位置もしくは高頻度変異位置に1つもしくはそれ以上のアミノ酸置換を有するこれらの変異体（前記変異体は、配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3、配列番号12のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2および配列番号14のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1を含む抗体より最大10倍高い K_{off} 速度を有する。）を含む、
 単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分の使用を特徴とする。

【0196】

当業者は、本発明のさらなる抗IL-12抗体を提供するために、抗体のCDR領域に対して、例えばY61中またはJ695中にさらなる変異を施し得ることも理解する。このような修飾の方法は、上に記載されているように、標準的な分子生物学技術を用いて実施することができる。修飾された抗体の機能的および速度論的分析は、それぞれ、米国特許第6,914,128号の実施例3および米国特許第6,914,128号の実施例5に記載されているように実施することができる。J695の同定をもたらしたY61の各残基の修飾は、米国特許第6,914,128号の図2Aから2H（本明細書中の図9AからH）に示されており、米国特許第6,914,128号の実施例2に記載されている。

【0197】

従って、別の態様において、本発明は、
 a) インビトロでのPHAアッセイにおいて、 1×10^{-9} Mまたはそれ以下の IC_{50} でフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害し、
 b) 配列番号17のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2および配列番号21のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1または好ましい選択的突然変異誘発位置もしくは高頻度変異位置に1つもしくはそれ以上のアミノ酸置換を有するこれらの変異体（前記変異体は、配列番号17のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2および配列番号21のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1を含む抗体より最大10倍高い k_{off} 速度を有する。）を含み、
 c) 配列番号18のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3、配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2および配列番号22のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1または好ましい選択的突然変異誘発位置もしくは高頻度変異位置に1つもしくはそれ以上のアミノ酸置換を有するこれらの変異体（前記変異体は、配列番号18のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3、配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2および配列番号22のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1を含む抗体より最大10倍高い K_{off} 速度を有する。）を含む、
 単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分の使用を特徴とする。

【0198】

別の態様において、本発明は、
 a) インビトロでのPHAアッセイにおいて、 1×10^{-9} Mまたはそれ以下の IC_{50} でフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害し、
 b) 配列番号25のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号27のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2および配列番号29のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1または好ましい選択的突然変異誘発位置もしくは高頻度変異位置に1つもしくはそれ以上のアミノ酸置換を有するこれらの変異体（前記変異体は、配列番号25のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号27のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2および配列番号29のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1を含む抗体より最大10倍高い k_{off} 速度を有する。）を含み、
 c) 配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3、配列番号28のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2および配列番号30のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1または好ましい選択的突然変異誘発位置もしくは高頻度変異位置に1つもしくはそれ以上のアミノ酸置換を有するこれらの変異体（前記変異体は、配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3

10

20

30

40

50

、配列番号28のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2および配列番号30のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1を含む抗体より最大10倍高い K_{off} 速度を有する。)を含む、単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分の使用を特徴とする。

【0199】

さらに別の実施形態において、本発明は、ヒトIL-12ならびにヒヒIL-12、マーマセットIL-12、チンパンジーIL-12、カニクイザルIL-12およびアカゲザルIL-12からなる群から選択される少なくとも1つのさらなる霊長類IL-12の活性を中和するが、マウスIL-12の活性を中和しない単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分の使用を提供する。

【0200】

II組換えヒト抗体の選択

本発明において使用され得る組換えヒト抗体は、ヒトリンパ球由来のmRNAから調製されたヒトVLおよびVHcDNAを用いて調製された組換えコンビナトリアル抗体ライブラリー、好ましくはscFVファージディスプレイライブラリーのスクリーニングによって単離することができる。本発明の方法および組成物において使用され得る抗体を同定するための方法は、参照により、本明細書に組み込まれる米国特許第6,914,128号に記載されている。このようなライブラリーを調製し、スクリーニングする方法は、本分野において公知である。ファージディスプレイライブラリーを作製するための市販のキット(例えば、Pharmacia Recombinant Phage Antibody System、カタログ番号27-9400-01;およびStratagene SurfactantTMファージディスプレイキット、カタログ番号240612)に加えて、抗体ディスプレイライブラリーを作製およびスクリーニングする際に使用するのに特に適した方法および試薬の例は、例えば、Kang他のPCT国際公開WO92/18619号;Winter他のPCT国際公開WO92/20791号;Breitling他のPCT国際公開WO93/01288号;McCafferty他のPCT国際公開WO92/01047号;Garrard他のPCT国際公開WO92/09690号;Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372;Hay et al. (1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85;Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281;McCafferty et al., Nature (1990) 348:552-554;Griffiths et al. (1993) EMBO J 12:725-734;Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896;Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628;Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580;Garrard et al. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377;Hoogenboom (1999) Nuc Acid Res 19:4133-4137;およびBarbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982に見出すことができる。

【0201】

この方法において使用される抗体ライブラリーは、好ましくは、ヒトVLおよびVHcDNAから調製されたscFvライブラリーである。scFV抗体ライブラリーは、IL-12に対して結合活性を有するヒト重鎖および軽鎖配列を選択するための抗原として組換えヒトIL-12を用いて好ましくスクリーニングされる。IL-12のp35サブユニットまたはp70ヘテロ二量体に対して特異的な抗体を選択するために、過剰の遊離p40サブユニットの存在下で、スクリーニングアッセイを行った。サブユニットの選好性は、米国特許第6,914,128号の実施例1に記載されているようなmicro-Frigoet滴定によって測定することができる。

【0202】

最初のヒトVLおよびVHセグメントが選択されたら、好ましいVL/VH対の組み合わせを選択するために、選択されたVLおよびVHセグメントの異なる対をIL-12結

10

20

30

40

50

合についてスクリーニングする「ミックス&マッチ」実験が行われる（米国特許第6, 914, 128号の実施例1参照）。さらに、h I L-12結合に対する親和性をさらに向上させ、および／またはh I L-12結合に対するo f f速度定数を低下させるために、天然の免疫応答の間に抗体の親和性成熟のために必要とされるインビトロ細胞変異プロセスと類似のプロセスにおいて、好ましくはV Hおよび／またはV LのC D R 3領域内で、好ましいV L/V H対のV LおよびV Hセグメントを無作為に変異させることが可能である。このインビトロ親和性成熟は、それぞれ、V H C D R 3またはV L C D R 3に対して相補的なP C Rプライマーを用いてV HおよびV L領域を増幅することによって達成することが可能であり、得られるP C R産物が、V Hおよび／またはV L C D R 3領域中にランダムな変異が導入されたV HおよびV Lセグメントをコードするように、プライマーは、ある位置において、4つのヌクレオチド塩基のランダムな混合物で「スパイク」されている。これらの無作為に変異されたV HおよびV Lセグメントは、h I L-12への結合に関して再選択し、再スクリーニングすることが可能であり、I L-12結合に対して高い親和性と低いo f f速度を示す配列を選択することが可能である。米国特許第6, 914, 128号の添付書類Aの表2（本明細書の添付書類Aの表2参照）は、ディスプレイされた抗体が、インビトロ親和性成熟の結果として生じた結合特異性／親和性を変化させたことを示している。

【0203】

組換え免疫グロブリンディスプレイライブラリーから得られた本発明の抗h I L-12抗体の選択、単離およびスクリーニングに続いて、選択された抗体をコードする核酸を、ファージ粒子から（例えば、ファージゲノムから）回収し、標準的な組換えDNA技術によって、他の発現ベクター中にサブクロニングすることが可能である。所望であれば、本発明の他の抗体形態を作製するために、核酸にさらに操作（例えば、さらなる定常領域などの、さらなる免疫グロブリンドメインをコードする核酸への連結）を施すことが可能である。コンビナトリアルライブラリーのスクリーニングによって単離された組換えヒト抗体を発現させるために、以下の第I V節でさらに詳しく記載されているように、組換え発現ベクター中に、抗体をコードするDNAをクロニングし、哺乳動物宿主細胞中に導入される。

【0204】

ファージディスプレイ技術によってヒトI L-12結合抗体を選択する方法およびC D R領域の無作為または部位指定突然変異誘発による選択された抗体の親和性成熟は、米国特許第6, 914, 128号の実施例1にさらに詳しく記載されている。

【0205】

米国特許第6, 914, 128号の実施例1に記載されているように、ヒトV LおよびV H c DNAライブラリーのスクリーニングによって、一連の抗I L-12抗体が同定され、このうち、J o e 9抗体をさらなる開発のために選択した。J o e 9の重鎖可変領域をV B A S Eデータベースから選択された重鎖生殖系列配列と比較することによって、J o e 9はC O S-3生殖系列配列と類似していることが明らかとなった。C O S-3は、生殖系列配列のV_H 3ファミリーに属する。

【0206】

V_H 3ファミリーは、ヌクレオチド配列の相同性に基づいて7つのファミリーV_H 1-V_H 7にグループ分けされるヒトV H生殖系列レパートリーの一部である（Tomlinson et al. (1992) J. Mol. Biol., 227, 776-798およびCook et al. (1995) Immunology Today, 16, 237-242）。V_H 3ファミリーは、メンバーの数を最も多く含み、生殖系列のレパートリーに最大の寄与をしている。与えられた全てのヒトV_H 3生殖系列抗体配列に関して、V_H 3ファミリー全体内のアミノ酸配列の同一性は高い（例えば、Tomlinson et al. (1992) J. Mol. Biol., 227, 776-798およびCook et al. (1995) Immunology Today, 16, 237-242参照。）。V_H 3ファミリーの2つのいずれかの生殖系列V H配列間

のアミノ酸配列の同一性の範囲は、約100 VH残基のうち69から98残基を変動する（すなわち、いずれかの2つの生殖系列VH配列間で69から98%アミノ酸配列の相同性）。生殖系列配列の多くの対に対して、少なくとも80またはそれ以上の同一のアミノ酸残基が存在する（すなわち、少なくとも80%のアミノ酸配列の相同性）。V_H3ファミリーのメンバー間のアミノ酸配列の相同性の高い程度は、VH鎖のCDRおよびフレームワーク領域中の中心部位に存在するある種のアミノ酸残基の存在をもたらす。これらのアミノ酸残基は、CDRに対して構造的な特徴を付与する。

【0207】

CDRおよびフレームワーク領域中のある位置を占める中心的アミノ酸残基に基づいて、抗体構造の研究は、CDRの立体構造が標準的CDR構造のファミリーヘグループ分け
10
できることを示している。その結果、同一の中心的アミノ酸残基を有する標準的構造を有する異なる抗体中に類似の局所的CDR立体構造が存在する（Chothia et al. (1987) J. Mol. Biol., 196, 901-917およびChothia et al. (1989) Nature, 342, 877-883）。V_H3ファミリー内に、CDR1およびCDR2標準構造に対する中心的部位にアミノ酸残基の同一性の保存が存在する（Chothia et al. (1992) J. Mol. Biol., 227, 799-817）。

【0208】

COS-3生殖系列VH遺伝子はV_H3ファミリーのメンバーであり、3-30（DP-49）生殖系列VH対立遺伝子のバリエーションである。COS-3は、5つ位置において
20
Joe9VHアミノ酸配列と異なるに過ぎない。Joe9VHとCOS-3間のおよびJoe9VHと他のV_H3ファミリーのメンバー間のアミノ酸配列相同性の高い程度も、CDR構造の相同性の高い程度を付与する（Chothia et al. (1992) J. Mol. Biol., 227, 799-817; Chothia et al. (1987) J. Mol. Biol., 196, 901-917およびChothia et al. (1989) Nature, 342, 877-883）。

【0209】

当業者は、Joe9に対するアミノ酸配列および標準構造の高い類似性に基づいて、他のV_H3ファミリーのメンバーも、ヒトIL-12に結合する抗体を作製するためにも使用
30
できることを理解する。これは、例えば、鎖シャッフリング技術（Winter et al. (1994) Annual Rev. Immunol., 12, 433-55）によって適切なVLを選択することにより、またはげっ歯類もしくは他のヒト抗体由来のCDR（本発明の抗体に由来するCDRを含む。）をV_H3ファミリーのフレームワーク上に移植することによって実施することができる。

【0210】

ヒトV_λ生殖系列レパートリーは、ヌクレオチド配列相同性に基づいて、10のファミリーヘグループ分けされている（Williams et al. (1996) J. Mol. Biol., 264, 220-232）。Joe9の軽鎖可変領域をVBASEデータベースから選択された軽鎖生殖系列の配列と比較することによって、Joe9はDPL8
40
λ生殖系列と類似することが明らかとなった。Joe9VLは、4つのフレームワーク位置において、DPL8配列と異なるに過ぎず、他のV_λ1ファミリーのメンバーのフレームワーク配列と極めて相同的である。Joe9に対する高いアミノ酸配列相同性および標準構造の類似性に基づいて、他のV_λ1ファミリーのメンバーも、ヒトIL-12に結合する抗体を作製するために使用され得る。これは、例えば、鎖シャッフリング技術（Winter et al. 上記）によって適切なVHを選択することにより、またはげっ歯類もしくは他のヒト抗体由来のCDR（本発明の抗体に由来するCDRを含む。）をV_λ1ファミリーのフレームワーク上に移植することによって実施することができる。

【0211】

本発明の方法は、生殖系列配列のV_H3ファミリーのメンバーに由来する重鎖可変領域と生殖系列配列のV_λ1ファミリーのメンバーに由来する軽鎖可変領域とを含む、hIL
50

ー 1 2 に結合する組換え抗体を含むものとする。さらに、当業者は、 $V_H 3$ ファミリー重鎖配列のいずれのメンバーも、 $V_\lambda 1$ ファミリー軽鎖配列のいずれのメンバーと組み合わせ得ることを理解する。

【0212】

当業者は、生殖系列のアミノ酸配列の変化をもたらす DNA 配列多型が集団（例えば、ヒト集団）内に存在し得ることも理解する。このような生殖系列配列中の遺伝的多型は、天然の対立遺伝子変動に起因して、集団内の個体間に存在し得る。このような天然の対立遺伝子の変動は、典型的には、遺伝子のヌクレオチド配列の 1 から 5 % の変動をもたらすことができる。天然の対立遺伝子の変動の結果である生殖系列配列中のこのようなヌクレオチドの変動およびその結果生じる一切のあらゆるアミノ酸多型が本発明の範囲に含まれるものとする。

10

【0213】

従って、一態様において、本発明は、

- a) ヒト IL-12 に結合し、表面プラズモン共鳴によって測定された場合に 0.1 s^{-1} もしくはそれ以下の K_{off} 速度定数でヒト IL-12 から解離し、またはインビトロでのフィトヘマグルチニン芽球増殖アッセイ（PHA アッセイ）において、 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ またはそれ以下の IC_{50} でフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する特徴、
 - b) $V_H 3$ 生殖系列ファミリーのメンバーから選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（該重鎖可変領域は、接触または高頻度変異位置に活性増強アミノ酸残基での変異を有する。）を有す特徴、
 - c) $V_\lambda 1$ 生殖系列ファミリーのメンバーから選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（該軽鎖可変領域は、好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に活性増強アミノ酸残基での変異を有する。）を有する特徴
- を有する単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分を特徴とする。

20

【0214】

好ましい実施形態において、単離されたヒト抗体または抗原結合は重鎖 CDR3 中に変異を有する。別の好ましい実施形態において、単離されたヒト抗体または抗原結合は軽鎖 CDR3 中に変異を有する。別の好ましい実施形態において、単離されたヒト抗体または抗原結合は重鎖 CDR2 中に変異を有する。別の好ましい実施形態において、単離されたヒト抗体または抗原結合は軽鎖 CDR2 中に変異を有する。別の好ましい実施形態において、単離されたヒト抗体または抗原結合は重鎖 CDR1 中に変異を有する。別の好ましい実施形態において、単離されたヒト抗体または抗原結合は軽鎖 CDR1 中に変異を有する。

30

【0215】

当業者は、 $V_H 3$ 生殖系列ファミリーのメンバー間のまたは軽鎖 $V_\lambda 1$ 生殖系列ファミリーのメンバー間の高いアミノ酸配列類似性に基づいて、生殖系列配列に対する変異はヒト IL-12 に結合するさらなる抗体を与え得ることを理解する。米国特許第 6,914,128 号の表 1（本明細書に添付された添付書類 A の表 1 参照）は、 $V_H 3$ ファミリーのメンバーの生殖系列配列を示しており、ファミリーのメンバー内での著しい配列相同性を示している。米国特許第 6,914,128 号の表 1（本明細書に添付された添付書類 A の表 1 参照）には、 $V_\lambda 1$ ファミリーのメンバーに対する生殖系列配列も示されている。Joe 9 の重鎖および軽鎖配列が、比較として挙げられている。 $V_H 3$ または $V_\lambda 1$ ファミリーメンバーの生殖系列配列に対する変異は、例えば、本発明の抗体中で施されたのと同じアミノ酸位置において施され得る（例えば、Joe 9 中の変異）。PCR 突然変異誘発などの標準的な分子生物学技術を使用し、生殖系列配列中の各アミノ酸残基を標的化した後、本明細書に記載されている修飾された抗体の速度論的および機能的分析（例えば、米国特許第 6,914,128 号の実施例 3 に記載されている中和アッセイおよび米国特許第 6,914,128 号の実施例 5 に記載されている BIAcore 分析によって）によって、修飾を実施することができる。

40

【0216】

50

従って、一態様において、本発明は、

a) 配列番号 595 から 667 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（該重鎖可変領域は、好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に活性増強アミノ酸残基での変異を有する。）を有する特徴、

b) 配列番号 669 から 675 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（該軽鎖可変領域は、好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に活性増強アミノ酸残基での変異を有する。）を有する特徴

を有する単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分の使用を特徴とする。

【0217】

当業者は、J o e 9 と C O S - 3 重鎖生殖系列配列の間および J o e 9 と D P L 8 λ 生殖系列配列の間の高いアミノ酸配列類似性に基づいて、これらの生殖系列配列の C D R 領域に対する他の変異はヒト I L - 1 2 に結合するさらなる抗体を与え得ることを理解する。このような修飾の方法は、上に記載されているように、標準的な分子生物学技術を用いて実施することができる。

【0218】

従って、一態様において、本発明は、

a) ヒト I L - 1 2 に結合し、表面プラズモン共鳴によって測定された場合に 0.1 s^{-1} もしくはそれ以下の k_{off} 速度定数でヒト I L - 1 2 から解離し、またはインビトロでのフィトヘマグルチニン芽球増殖アッセイ（PHA アッセイ）において、 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ もしくはそれ以下の IC_{50} でフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する特徴、

b) C O S - 3 生殖系列アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（該重鎖可変領域は、好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に活性増強アミノ酸残基での変異を有する。）を有する特徴、

c) D P L 8 生殖系列アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（該軽鎖可変領域は、好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に活性増強アミノ酸残基での変異を有する。）を有する特徴

を有する単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分の使用を特徴とする。

【0219】

軽鎖および重鎖可変領域中の C D R およびフレームワーク領域中の中心的部位を占めるある種のアミノ酸残基のために、構造的な特徴がこれらの領域に付与される。特に、C D R 2 および C D R 1 領域は、標準的な構造上の分類に供せられる。ファミリーのメンバー間にはアミノ酸配列相同性の高い程度が存在するので、これらの標準的な特徴は、ファミリーのメンバー間に存在する。これらの標準的構造を付与するアミノ酸残基での修飾は I L - 1 2 へ結合するさらなる抗体を産生することが、当業者に理解される。修飾は、上に記載されているように、標準的な分子生物学技術を用いて実施することができる。

【0220】

従って、別の態様において、本発明は、

a) ヒト I L - 1 2 に結合し、表面プラズモン共鳴によって測定された場合に 0.1 s^{-1} またはそれ以下の k_{off} 速度定数でヒト I L - 1 2 から解離し、またはインビトロでのフィトヘマグルチニン芽球増殖アッセイ（PHA アッセイ）において、 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ またはそれ以下の IC_{50} でフィトヘマグルチニン芽球増殖を阻害する特徴、

b) $V_H 3$ 生殖系列ファミリーのメンバーから選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（重鎖可変領域は、他の $V_H 3$ 生殖系列ファミリーのメンバーから得られる C D R 2 と構造的に類似する C D R 2 および他の $V_H 3$ 生殖系列ファミリーのメンバーから得られる C D R 1 と構造的に類似する C D R 1 を含み、ならびに重鎖可変領域は、好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に活性増強アミノ酸残基による変異を有する。）を有する特徴、

c) $V_\lambda 1$ 生殖系列ファミリーのメンバーから選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（軽鎖可変領域は、他の $V_\lambda 1$ 生殖系列ファミリーのメンバーから得られる C D R 2 と構造的に類似する C D R 2 および他の $V_\lambda 1$ 生殖系列ファミリーのメンバーから得られる

C D R 1 と構造的に類似する C D R 1 を含み、ならびに軽鎖可変領域は、好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に活性増強アミノ酸残基での変異を有する。) を有する特徴

を有する単離されたヒト抗体またはその抗原結合部分の使用を特徴とする。

【0221】

本発明において使用される組換えヒト抗体は、V B A S E データベースから選択されるヒト生殖系列免疫グロブリン配列に対して相同的である可変および定常領域を有する。(例えば、無作為突然変異誘発または P C R 突然変異誘発による) 組換えヒト抗体に対する変異は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされていないアミノ酸をもたらす。また、ヒトドナーに由来した組換え抗体のライブラリーは、B 細胞の発達中に起こる体細胞変異の正常な過程のために、それらの対応する生殖系列配列と異なる抗体配列を含有する。P C R 増幅によって得られた「生殖系列」配列が、真の生殖系列配置から得られるフレームワーク領域中にアミノ酸の差(すなわち、真の生殖系列配列と比較した、増幅された配列の差)をコードする場合には、これらのアミノ酸の差を変化させて真の生殖系列配列に戻すこと(すなわち、生殖系列配置へのフレームワーク残基の「逆変異」)が望ましいことがあり得ることに注目すべきである。従って、本発明は、逆変異工程を場合によって含み得る。これを実施するために、最も近い生殖系列配列と異なる変異された免疫グロブリンフレームワーク配列中のアミノ酸残基を同定するために、まず、(V B A S E データベース中に例として見出されるような) 生殖系列によってコードされる重鎖および軽鎖のアミノ酸配列を変異された免疫グロブリン重鎖および軽鎖フレームワークアミノ酸配列と比較する。次いで、いずれのヌクレオチド変化を施すべきかを決定するために遺伝子コードを用いて、変異された免疫グロブリン配列の適切なヌクレオチドを生殖系列配列に対応させるために逆変異させる。変異された免疫グロブリンフレームワーク配列の突然変異誘発は、P C R によって媒介される突然変異誘発(P C R 産物が変異を含有するように、変異されたヌクレオチドが P C R プライマー中に取り込まれている。) または部位特異的突然変異誘発などの標準的な方法によって実施される。逆変異のための候補として同定された各アミノ酸の役割は、抗原結合における直接的または間接的な役割に関して調べるべきであり、ヒト抗体の何らかの望ましい特徴に影響を及ぼすことが変異後に見出されたいずれのアミノ酸も、最終のヒト抗体中に含めるべきでない。一例として、選択的な突然変異導入アプローチによって同定された活性増強アミノ酸は逆変異へ供されない。突然変異誘発から生じた抗体の特徴を決定するためのアッセイには、E L I S A、競合的 E L I S A、インビトロおよびインビボ中和アッセイおよび/または(例えば、米国特許第 6, 914, 128 号の実施例 3 参照) 様々な源(ヒト、霊長類および/または他の種を含む。) 由来の組織切片を用いた免疫組織化学が含まれ得る。

【0222】

逆変異に供されるアミノ酸の数を最小限にするために、最も近い生殖系列配列と異なるが、第二の生殖系列配列中の対応するアミノ酸と同一であることが見出されたアミノ酸位置は、そのままにすることができるが、但し、第二の生殖系列配列は、問題のアミノ酸の両側で、少なくとも 10、好ましくは 12 アミノ酸に関して、本発明のヒト抗体の配列と同一であり、および同一線上にある。これにより、本発明のヒト抗体で治療された対象中の専門の抗原提示細胞によって免疫系に提示されるあらゆるペプチドエピトープが外来でなく、自己抗原(すなわち、第二の生殖系列配列によってコードされる免疫グロブリン)と同一であることが確保される。逆変異は、抗体の最適化のいずれの段階においても行われ得る。好ましくは、逆変異は、選択的突然変異誘発アプローチの直前または直後に行われる。より好ましくは、逆変異は、選択的突然変異誘発アプローチの直前に行われる。

【0223】

I I I. 好ましい選択的突然変異誘発位置、接触および/または高頻度変異位置への修飾典型的には、改善された親和性を有する抗体の選択は、上記第 I I 節および本明細書中に組み込まれる米国特許第 6, 914, 128 号に記載されているように、ファージディスプレイ法を用いて実施することができる。これは、C D R 残基の組み合わせを無作為に

変異させること、および異なる配列の抗体を含有する大規模なライブラリーを作製することによって達成することができる。しかしながら、これらの選択法が機能するために、抗体－抗原反応は、長時間にわたって、抗原に対してより高い親和性の抗体の優先的結合を可能にするために平衡状態となる傾向がなければならない。親和性のあるレベル（すなわち、抗体 Y 6 1 のレベル）が達成された時点で、選択された抗 I L－1 2 抗体の親和性を改善するために、ファージディスプレイ法が使用された場合、（おそらく、抗原とファージ粒子間のさらなる非特異的相互作用のために）平衡状態を確立することができる選択条件を決定することはできない。従って、ファージディスプレイ法によって、さらに高い親和性を有する抗体を選択することはできない。従って、少なくともある種の抗体または抗原に対しては、高度に改善された結合特異性／親和性を有する抗体を選択する能力において、ファージディスプレイ法には限界がある。従って、この限界を克服するために、抗体のファージディスプレイ親和性成熟を必要としない選択的突然変異誘発アプローチと名づけられた方法が確立され、本発明によって提供される。この選択的突然変異誘発アプローチは、ファージディスプレイ系を用いた限界を克服するために開発されたが、この方法は、ファージディスプレイ系とともに使用することもできることに注意すべきである。さらに、選択的突然変異誘発アプローチは、あらゆる抗体の活性を改善するために使用することができる。

10

【0224】

抗体の活性（例えば、親和性または中和活性）を向上させるために、理想的には、重鎖および軽鎖の両方中のあらゆる C D R 位置を他のあらゆる可能なアミノ酸残基に変異することが望まれる。しかしながら、抗体内には、平均して、70 の C D R 位置が存在するので、このようなアプローチには、多大な時間と労力が必要である。従って、本発明の方法は、重鎖および／または軽鎖 C D R 内のある選択された残基のみを変異させることによって、抗体の活性を改善することを可能にする。さらに、本発明の方法は、抗体の他の望ましい特性に影響を与えずに、抗体の活性を改善することを可能にする。

20

【0225】

一次配列または可変領域内でのそれらの位置に基づいて、抗体可変領域のいずれのアミノ酸残基が抗原と接触しているかを決定することは正確に予想できない。それにも関わらず、異なる特異性を有する抗体由来の配列の並置が K a b a t 他によって実施されることにより、抗体間で著しく異なる可変領域内の局所的領域として C D R が同定された（K a b a t e t a l . (1 9 7 1) A n n . N Y A c a d . , S c i . 1 9 0 : 3 8 2 - 3 9 3 , , K a b a t , E . A . , e t a l . (1 9 9 1) S e q u e n c e s o f P r o t e i n s o f I m m u n o l o g i c a l I n t e r e s t , F i f t h E d i t i o n , U . S . D e p a r t m e n t o f H e a l t h a n d H u m a n S e r v i c e s , N I H P u b l i c a t i o n N o . 9 1 - 3 2 4 2 ）。構造的な研究は、抗原結合表面が C D R 中に存在するアミノ酸残基によって形成されることを示した。C D R 外の他のアミノ酸残基は、構造的役割を果たし、または抗原結合に直接関与することも知られている。従って、各抗原抗体対に対して、C D R 内および C D R 外のアミノ酸残基が重要であり得る。

30

【0226】

T o m l i s o n 他による配列並置研究によって、重鎖および軽鎖 C D R 1 および C D R 2 の中にならびに体細胞変異が頻繁に生じる部位である κ 鎖 C D R 3 の一部に多数の位置が同定された。（T o m l i s o n e t a l (1 9 9 6) J . M o l . B i o l . 2 5 6 : 8 1 3 - 8 1 7 ）。特に、位置 H 3 1、H 3 1 B、H 3 3、H 3 3 B、H 5 2 B、H 5 6、H 5 8、L 3 0、L 3 1、L 3 1 A、L 5 0、L 5 3、L 9 1、L 9 2、L 9 3 および L 9 4 が、体細胞変異が頻繁に生じる部位として同定された。しかしながら、この分析は、重要な重鎖 C D R 3 領域および抗体結合部位の中心に位置することが知られており、抗原との重要な相互作用を与える可能性を秘める軽鎖 C D R 3 の区域を除外している。さらに、T o m l i s o n 他は、体細胞の多様性単独では、抗原結合における特定のアミノ酸の役割を必ずしも予測せず、抗原に接触する保存されたアミノ酸残基および抗原

40

50

と接触しない多岐にわたるアミノ酸残基を示唆しないことを提唱している。この結論は、抗体親和性に対する体細胞変異の役割に関する変異研究によってさらに裏付けられている (Sharon, (1990), PNAS, 87: 4814-7)。高親和性抗p-アゾフェニルアルソン酸 (Ars) 抗体中の19個の体細胞変異がそれらの対応する生殖系列残基と同時に置き換えられ、活性が200倍低下した抗Ars抗体の生殖系列バージョンが得られた。19の体細胞変異のうちわずか3つを回復させることによって抗Ars抗体の完全な親和性を回復することができ、抗原結合活性に寄与していない多くの体細胞変異が許容され得ることを示している。

【0227】

この結果は、1つには、抗体の多様性そのものによって説明することができる。未成熟B細胞は、多数の自己または非自己抗原を認識する低親和性抗体を当初産生し得る。さらに、抗体は、親和性成熟の過程において、自己反応性を引き起こし得る配列変動を受ける場合があり得る。このような低親和性抗体の高頻度変異は自己反応性を喪失させる役割を果たし(「負の選択」)、外来抗原に対する親和性を増加させ得る。従って、多数の抗体の一次および構造的データの分析は、(1)望ましくない抗原に対する親和性を減少させるプロセスと比較した、親和性成熟プロセスにおける体細胞高頻度変異部位の役割または(2)あるアミノ酸が、特異的な抗原抗体対の特性にどのように寄与するかを予測する方法を与えない。

【0228】

抗原認識における特定のアミノ酸残基の役割を明らかにするための他の試みは、抗原抗体複合体の多数の結晶構造を分析することによって為された (MacCallum et al. (1996) J. Mol. Biol. 262: 732-745)。CDR内およびCDR外に位置する位置の潜在的な役割が示された。分析された26の構造のうち10を超える構造において、抗原結合に関与するCDR中の位置には、重鎖中のH31、H33、H50、H52、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98およびH100ならびに軽鎖中のL30A、L32、L91、L92、L93、L94、L96が含まれた。しかしながら、著者は、これらおよび他の構造的データを用いた抗原接触の予測は、接触位置を過大にまたは過小に予測し得、異なる戦略を異なる抗原に対して適用しなければならない可能性があるという推測に至った。

【0229】

Pini他は、抗体親和性を素早く増加させるために、大規模なファージディスプレイライブラリー中の抗体CDR配列中の複数の残基を無作為化することについて記載している (Pini et al. (1998) J. Biol. Chem. 273: 21769-21776)。しかしながら、Pini他によって論述されている高親和性抗体は、合計8つの位置に変異を有しており、必要とされるアミノ酸の最小に対して、可能な多数の組み合わせを調べなければならないために、抗体の親和性を改善するためにいずれの変化が絶対に必要とされるかという還元的 (reductionary) 分析は非実用的なものとなる。

【0230】

さらに、複数残基の無作為化は、抗体の他の所望される特性を必ずしも保持し得ない。抗体の望ましい特性または特徴は本分野において認知されており、例えば、例えば他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持およびヒト生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体配列の保持、中和能の改善が含まれる。他の望ましい特性または特徴には、種の交叉反応性を保持する能力、エピトープ特異性を保持する能力および哺乳動物細胞中のタンパク質の高い発現レベルを保持する能力が含まれる。望ましい特性または特徴は、ELISA、競合的ELISA、インビトロおよびインビボ中和アッセイ (例えば、米国特許第6,914,128号の実施例3参照)、必要に応じてヒト、霊長類または他の源などの異なる源から得られた組織切片を用いた免疫組織化学および一過性発現または安定な発現を用いた哺乳動物細胞中での発現研究などの (但し、これらに限定されない。) 本分野で認知された技術を用いて観察または測定することができる。

【0231】

さらに、P i n i 他の方法は、親和性を改善するために実際に必要とされる最少数より多い変化を導入する可能性があり、ヒト対象中の抗ヒト抗体（H A M A）形成の引き金を引く抗体をもたらし得る。

【0232】

さらに、他の箇所で論述されているように、ここに示されているファージディスプレイまたはその他の関連する方法（リボソームディスプレイなど）は、抗体と抗原間のある親和性に到達すると適切に機能しなくなる場合があり得、他のファージまたはリボソーム成分および抗原との相互作用などのさらなる相互作用のために、平衡に到達するために必要な条件が合理的な時間枠内に確立されない場合があり得る。

10

【0233】

当業者は、上に論述されている参考文献の教示から抗体の多様性の起源に関する興味深い科学的情報を収集し得る。しかしながら、本発明は、抗体の他の適切な特徴または望ましい特徴を保持しつつ、特異的な抗原抗体対の抗体親和性を増加させる方法を提供する。抗原結合など、複数の異なる特徴を特異的抗体に対して付与することの望ましさを考えると、これは特に重要である。

【0234】

出発抗体が保持される必要がある望ましい特性または特徴を有する場合には、選択的突然変異誘発アプローチは、抗体の活性を改善しながら、これらの望ましい特性を保持するための最良の戦略であり得る。例えば、Y 6 1 の突然変異誘発において、目的は、所望の特性を保持しながら、h I L - 1 2 に対する親和性を増加させることおよび抗体の中和能を改善することであった。Y 6 1 の所望される特性には、（１）他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、（２）優れたエピトープ特異性の保持（すなわち、好ましくは p 7 0 （p 4 0 / p 3 5）ヘテロ二量体における p 4 0 エピトープを認識することにより、遊離の可溶性 p 4 0 からの結合妨害を抑制する。）、および（３）それぞれの生殖系列免疫グロブリン配列に可能な限り近い重鎖および軽鎖アミノ酸配列を有する抗体の作製が含まれた。

20

【0235】

一実施形態において、本発明の方法は、親和性および／または中和能を改善しながら、抗体の望ましい特性または特徴を保持するための戦略として、選択的突然変異誘発アプローチを提供する。「選択的突然変異誘発アプローチ」という用語は上に定義されており、選択されたアミノ酸残基を個別に変異させる方法を含む。まず好ましい選択的突然変異誘発位置から、次いで接触位置から、次いで高頻度変異位置から、変異されるべきアミノ酸残基を選択し得る。選択された各位置は、少なくとも２つの他のアミノ酸残基へ変異させることが可能であり、抗体の所望の特性および抗体活性の改善の両者に対する変異の効果が測定される。

30

【0236】

選択的突然変異誘発アプローチは、

１）好ましい選択的突然変異誘発位置、２）接触位置、３）高頻度変異位置の順序で候補位置を選択する工程、抗体の重鎖および軽鎖可変領域内の位置の配置に基づいて候補位置に順位を付ける工程（C D R 3 は C D R 2 より好ましく、C D R 2 は C D R 1 より好ましい）、

40

順位の順に、候補の好ましい選択的突然変異誘発位置、高頻度変異および／または接触位置を、他の全ての可能なアミノ酸残基へと個別に変異させ、活性増強アミノ酸残基を決定するために、抗体の活性に対して各変異が及ぼす影響を分析する工程、

必要であれば、各活性増強アミノ酸残基の段階的な組み合わせを作製し、および抗体の活性に対する様々な組み合わせの効果を分析する工程；活性増強アミノ酸残基を有する変異抗体を選択し、アミノ酸置換の免疫原性の可能性に関して、アミノ酸置換の位置と種類に基づいて変異抗体を順位付けする工程を含む。生殖系列データベース中に記載されている可変領域配列とほぼ同じアミノ酸配列を含む変異抗体または他のヒト抗体と同等のアミノ

50

酸配列を有する変異抗体に対して最も高い順位が与えられる。生殖系列配列または別のヒト抗体の配列のいずれかにおいて稀に遭遇されるアミノ酸置換を含有する変異抗体には、より低い順位が与えられる。生殖系列配列または別のヒト抗体の配列中で遭遇されないアミノ酸置換を有する変異抗体には、最も低い順位が与えられる。上述されているように、C D R 3 中に配置された少なくとも1つの活性増強アミノ酸残基を含む変異抗体は、C D R 2 中に配置されたものより好ましく、C D R 2 中に配置されたものは、C D R 1 中に配置されたものより好ましい。重鎖可変領域のC D Rは、軽鎖可変領域のC D Rより好ましい。

【0237】

変異抗体は、例えば対応する親抗体と比較したときの活性の改善に関して研究することもできる。変異抗体の活性の改善は、例えば、中和アッセイまたは表面プラズモン共鳴分析による結合特異性／親和性によって測定することができる（米国特許第6,914,128号の実施例3参照）。好ましくは、活性の改善は、親抗体より少なくとも2から20倍高くなり得る。活性の改善は、親抗体より少なくとも「X₁」から「X₂」倍高くなり得、「X₁」および「X₂」は2と20の間の整数（2から20を含む。）であり、表記範囲内の範囲（例えば、2から15、例えば、5から10）を含む。

【0238】

活性増強アミノ酸残基を有する変異抗体は、少なくとも1つの他の望ましい特性が変異後に保持されているかどうかを測定するために研究することもできる。例えば、抗h I L - 1 2 抗体を用いて、（1）他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、（2）エピトープ認識の保持（すなわち、好ましくはp 7 0（p 4 0 / p 3 5）ヘテロ二量体におけるp 4 0 エピトープを認識することにより、遊離の可溶性p 4 0からの結合妨害を抑制する。）、および（3）それぞれの生殖系列免疫グロブリン配列に可能な限り近い重鎖および軽鎖アミノ酸配列を有する抗体の作製および生殖系列配列からの差の数に基づく、いずれがヒト免疫応答を惹起する可能性が最も低いかという測定に関して検査される。望ましい特性または特徴の保持が起こったかどうかを決定するために、2以上の活性増強アミノ酸残基（例えば、少なくとも2つまたは少なくとも3つの活性増強アミノ酸残基）を有する抗体に対する同じ観察を行うことができる。

【0239】

Y 6 1 の突然変異誘発における「選択的突然変異誘発アプローチ」の使用の例が以下に記載されている。各変異H 3 1 S → E、L 5 0 → YまたはL 9 4 G → Yは、それぞれ、抗体の中和活性を改善した。しかしながら、組み合わせクローンを検査すると、組み合わせクローンH 3 1 S → E + L 5 0 → Y + L 9 4 G → Yの活性は、L 5 0 → Y + L 9 4 G → Y（J 6 9 5）より優れていなかった。従って、C D R 1 の3 1 位の生殖系列アミノ酸残基S e r からG l u への変更は、Y 6 1 に対してJ 6 9 5 の活性を改善させるのに不要であった。従って、選択的突然変異誘発アプローチは、最終活性に寄与する変化の最少数を特定し、これにより、最終抗体の免疫原性の可能性を低下させ、抗体の他の所望の特性を保持する。

【0240】

選択された突然変異誘発アプローチによって作製されたV HおよびV Lをコードする単離されたD N Aは、第I V 節に記載されているように、完全長抗体鎖遺伝子、F a b 断片遺伝子、s c F V 遺伝子へ転化され得る。第I V 節に詳しく記載されているように、様々な宿主細胞中に、選択された突然変異誘発アプローチによって作製されたV HおよびV L領域の発現のために、重鎖および軽鎖をコードする発現ベクターを形質移入することができる。好ましい宿主細胞には、原核宿主細胞、例えば、イー・コリ（E . c o l i）または真核宿主細胞、例えば、酵母細胞、例えば、S . セレビサエ（S . c e r e v i s a e）が含まれる。最も好ましい真核宿主細胞は哺乳動物宿主細胞であり、第I V 節に詳しく記載されている。

【0241】

選択的突然変異誘発アプローチは、他の手段による抗体の事前の親和性成熟なしに、改

善された活性を有する抗体を作製する方法を提供する。選択的突然変異誘発アプローチは、逆転移に供された、改善された親和性を有する抗体を作製する方法を提供する。選択的突然変異誘発アプローチは、親和性成熟された抗体の活性を改善させる方法も提供する。

【0242】

当業者は、本分野で公知の標準的な抗体操作技術において、選択的突然変異誘発アプローチを使用できることを認識する。例には、CDR移植抗体、キメラ抗体、scFV断片、完全長抗体のFab断片および他の源（例えば、トランスジェニックマウス）から得られたヒト抗体が含まれるが、これらに限定されない。

【0243】

抗体の迅速な大規模変異分析には、リボソームディスプレイ技術を用いたインビトロ転写および翻訳が含まれる（例えば、Hanes et al., (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94:4937-4942; Dall'Acqua et al., (1998) Curr. Opin. Struc. Biol. 8:443-450; He et al., (1997) Nucleic Acid Res. 25:5132-5134およびKawasakiに対して付与された米国特許第5,643,768号および米国特許第5,658,754号参照）。選択的突然変異誘発アプローチは、リボソームディスプレイ技術を用いて選択することができる、改善された活性を有する抗体を作製する方法も提供する。

【0244】

本発明の方法において、抗体またはその抗原結合部分は、HCVRおよび／またはLCVRのCDR中の各位置を変化させることによってさらに修飾される。これらの修飾はファージディスプレイされた抗体中に施すことができるが、細菌、酵母または哺乳動物細胞発現系などの宿主系の他の種類中で発現される抗体を用いて実施できる点で、この方法は有利である。修飾のために選択されたCDR内の各位置は、接触および／または高頻度変異位置である位置を基礎とする。

【0245】

本明細書中に定義されている好ましい接触位置および高頻度変異位置は米国特許第6,914,128号の表3（米国特許第6,914,128号の添付書類Aおよび本明細書に添付されている添付書類Aの表3参照）中に示されており、本発明の方法に従うそれらの修飾は、米国特許第6,914,128号の実施例2に詳しく記載されている。好ましい接触位置は、H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94およびL96からなる群から選択される。好ましい高頻度変異位置は、H30、H31、H31B、H32、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L53およびL93からなる群から選択される。より好ましいアミノ酸残基（「好ましい選択的突然変異誘発位置」と称される。）は接触および高頻度変異位置の両方であり、H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94からなる群から選択される。特に好ましい接触位置は、L50およびL94からなる群から選択される。

【0246】

好ましい活性増強アミノ酸残基は、H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94およびL96からなる群から選択される位置に位置するアミノ酸残基を置換する。より好ましい活性増強アミノ酸残基は、位置H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94に位置するアミノ酸残基を置換する。特に、好ましい活性増強アミノ酸残基は、L50およびL94からなる群から選択される位置に位置するアミノ酸残基を置換する。

【0247】

一般に、本発明の方法は、目的の親抗体またはその抗原結合部分の重鎖または軽鎖のCDR内の特定の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触および／または高頻度変異位置を選択すること、（例えば、修飾された抗体の「ミニライブラリー」を作製するために、変異原性オリゴヌクレオチドを用いた遺伝学的手段により）その各位置を無作為に変異させること、または活性増強アミノ酸残基を同定するために、特異的な所望のアミノ酸に対する位置を変異させ、発現させることおよび（例えば、非ファージディスプレイ宿主系中で）修飾された抗体を精製すること、（例えば、B I A c o r e 分析によって k_{off} 速度を測定することによって）抗原に対する修飾された抗体の活性を測定すること、必要に応じて、他のCDR位置に対してこれらの工程を反復すること、ならびに改善された活性を有することが示された各変異を組み合わせること、ならびにこの組み合わせが、親抗体よりさらに大きな活性（例えば、親和性または中和能）を有する抗体またはその抗原結合部分を生成するかどうかを検査することを含む。

10

【0248】

従って、一実施形態において、本発明は、

- a) 親抗体またはその抗原結合部分を提供すること；
- b) 相補性決定領域（CDR）内の、1) 好ましい選択的突然変異誘発位置、2) 接触位置または3) 高頻度変異位置を順に変異のために選択することにより、選択された好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を特定すること；
- c) 前記選択された好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、これにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製すること；
- d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルの活性を評価すること；
- e) 少なくとも1つの他の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に対して、工程a) からd) を場合によって反復すること；
- f) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性を有することが示された各変異を親抗体またはその抗原結合部分中で組み合わせること；ならびに
- g) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、親抗体またはその抗原結合部分に対して組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性を評価すること、を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。好ましくは、選択された一以上の抗体は、上記親抗体の少なくとも1つの望ましい特徴または特性を喪失せずにまたは保持しながら、改善された活性を有する。望ましい特徴または特性は、本分野で認知された技術を用いて、当業者によって測定または観察され得る。

20

30

【0249】

好ましい接触位置は、H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94およびL96からなる群から選択される。好ましい高頻度変異位置は、H30、H31、H31B、H32、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L53およびL93からなる群から選択される。より好ましい選択的突然変異誘発位置は、H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93およびL94からなる群から選択される。特に好ましい接触位置は、L50およびL94からなる群から選択される。

40

【0250】

別の実施形態において、本発明は、

- a) 親抗体またはその抗原結合部分を提供すること；
- b) 相補性決定領域（CDR）内の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を変異のために選択すること；

50

c) これにより、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製ために、前記選択された好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異すること；

d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルの活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること；

e) 少なくとも1つの他の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に対して、工程a) からd) を場合によって反復すること；

f) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性を有することが示された2つの各活性増強アミノ酸残基を親抗体またはその抗原結合部分中で組み合わせること；ならびに

g) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、親抗体またはその抗原結合部分と比べて、2つの活性増強アミノ酸残基を有する組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性を評価すること、を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

【0251】

好ましい接触位置は、H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94およびL96からなる群から選択される。好ましい高頻度変異位置は、H30、H31、H31B、H32、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L53およびL93からなる群から選択される。より好ましい選択的突然変異誘発位置は、H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93およびL94からなる群から選択される。特に好ましい接触位置は、L50およびL94からなる群から選択される。

【0252】

別の実施形態において、本発明は、

a) 親抗体またはその抗原結合部分を提供すること；

b) 相補性決定領域(CDR)内の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を変異のために選択すること；

c) 変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製するために、前記選択された好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異すること；

d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルの活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること；

e) 少なくとも1つの他の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に対して、工程a) からd) を場合によって反復すること；

f) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性を有することが示された3つの各活性増強アミノ酸残基を親抗体またはその抗原結合部分中で組み合わせること；ならびに

g) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、親抗体またはその抗原結合部分と比べて、2つの活性増強アミノ酸残基を有する組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性を評価すること、を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

【0253】

好ましくは、活性増強アミノ酸残基は、H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94およびL96からなる群から選択される位置に位置するアミノ酸残基を置換する。

【0254】

各選択された位置の突然変異誘発に続いて、各クローン中の選択された位置の中にいずれのアミノ酸残基が導入されたかを特定するために、変異されたクローンの配列を決定することができる。統計学的に10から15の特有の抗体を与えるはずであるクローンの少数（例えば、約24）を配列決定のために選択することができるのに対して、選択された位置に全ての可能な置換を有する抗体が確実に同定されるようにするために、より多数のクローン（例えば、60超）を配列決定することができる。

【0255】

一実施形態において、まず、重鎖および／または軽鎖のCDR3領域内の接触および／または高頻度変異位置が、突然変異誘発のために選択される。しかしながら、ファージディスプレイ選択を介したCDR3領域の無作為突然変異誘発によって、インビトロで既に親和性成熟されている抗体に関しては、好ましくは、まず、重鎖および／または軽鎖のCDR1またはCDR2内の接触および／または高頻度変異位置を選択することが好ましい場合があり得る。

10

【0256】

より好ましい実施形態において、まず、重鎖および／または軽鎖のCDR3領域内の好ましい選択的突然変異誘発位置が、突然変異誘発のために選択される。しかしながら、ファージディスプレイ選択を介したCDR3領域の無作為突然変異誘発によって、インビトロで既に親和性成熟されている抗体に関しては、まず、重鎖および／または軽鎖のCDR1またはCDR2内の好ましい選択的突然変異誘発位置を選択することが好ましい場合があり得る。

20

【0257】

別の好ましい実施形態において、選択的突然変異誘発アプローチによる選択された抗体の最適化は、以下のようにして、順次に行われる。まず、H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94からなる群から選択される好ましい選択的突然変異誘発位置を、それぞれ、少なくとも2つの他のアミノ酸（好ましくは、5から14の他のアミノ酸）へ変異し、増加した親和性、中和能に関して（および、おそらくは、他の箇所に論述されている少なくとも1つの他の保持された特徴または特性に関して）、得られた抗体を性質決定する。単一の好ましい選択的突然変異誘発位置の変異が、親和性または中和能を全くまたは十分に増加させず、および好ましい選択的突然変異誘発位置中のアミノ酸を置換する複数の活性増強アミノ酸の組み合わせさえ、目標活性（親和性および／または中和能を含む。）を満たす組み合わせ抗体をもたらさない場合には、H35、H50、H53、H54、H95、H96、H97、H98、L30AおよびL96からなる群から得られる選択的突然変異誘発のために、さらなるアミノ酸残基が選択され、それぞれ、少なくとも2つの他のアミノ酸（好ましくは、5から14の他のアミノ酸）へ変異され、増加した親和性、中和能に関して（および、おそらくは、他の箇所に論述されている少なくとも1つの他の保持された特徴または特性に関して）、得られた抗体を性質決定する。

30

【0258】

H35、H50、H53、H54、H95、H96、H97、H98、L30AおよびL96からなる群から選択される単一のアミノ酸残基の変異が、活性（親和性および／または中和能を含む。）を全くまたは十分に増加させず、およびこれらの位置中のアミノ酸を置換する複数の活性増強アミノ酸の組み合わせさえ、目標とされる活性（親和性および／または標的中和能を含む。）を満たす組み合わせ抗体をもたらさない場合には、H33B、H52BおよびL31Aからなる群から、選択的突然変異誘発のために、さらなるアミノ酸残基が選択され、それぞれ、少なくとも2つの他のアミノ酸（好ましくは、5から14の他のアミノ酸）へ変異され、増加した親和性、中和能に関して（および、おそらくは、他の箇所に論述されている少なくとも1つの他の保持された特徴または特性に関して）、得られた抗体を性質決定する。

40

【0259】

順次行われる選択的突然変異誘発アプローチは、所望の活性（親和性および中和能を含

50

む。)を有する抗体が同定された時点で直ちに、上に概説されている工程のいずれにおいても終了し得ることを理解すべきである。予め選択された位置の突然変異誘発が活性増強アミノ酸残基を同定したが、組み合わせ抗体が、活性(親和性および/または中和能を含む。)に対する目標の組をなお満たさない場合、および/または同定された活性増強アミノ酸が他の望ましい特徴にも影響を及ぼし、従って、許容できない場合には、残りのCD R残基が突然変異誘発に供せられ得る(IV節参照)。

【0260】

本発明の方法は、所定の目標活性(例えば、所定の親和性および/または中和能および/または所望の特性もしくは特徴)に到達するために、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善するために使用することができる。

【0261】

従って、本発明は、

- a) 親抗体、その抗原結合部分を提供すること；
- b) H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94からなる群から選択される好ましい選択的突然変異誘発位置を選択すること；
- c) 変異された抗体またはその抗原結合部分の第一のパネルを作製するために、選択された好ましい選択的突然変異誘発位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異すること；
- d) 単一の選択的突然変異誘発位置の変異が所定の目標活性または部分的目標活性を有する抗体またはその抗原結合部分を与えるかどうかを決定するために、変異された抗体またはその抗原結合部分の第一のパネルの活性を評価すること；
- e) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性を有することが示された各変異を、段階的な様式で、親抗体またはその抗原結合部分中に組み合わせること；
- f) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分が所定の目標活性または部分的目標活性を有するかどうかを決定するために、組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性を評価すること；
- g) 工程d)またはf)が所定の目標活性を有する抗体もしくはその抗原結合部分をもたらさず、または部分活性を有するに過ぎない抗体をもたらした場合には、変異された抗体またはその抗原結合部分の第二のパネルを作製するために、H35、H50、H53、H54、H95、H96、H97、H98、L30AおよびL96からなる群から選択されるさらなるアミノ酸残基を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ変異させること、
- h) H35、H50、H53、H54、H95、H96、H97、H98、L30AおよびL96からなる群から選択される単一のアミノ酸残基の変異が所定の目標活性または部分活性を有する抗体またはその抗原結合部分をもたらすかどうかを決定するために、変異された抗体またはその抗原結合部分の第二のパネルの活性を評価すること；
- i) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性を有することが示された工程g)の各変異を、段階的な様式で、親抗体またはその抗原結合部分中に組み合わせること；
- j) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分が所定の目標活性または部分的目標活性を有するかどうかを決定するために、組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性を評価すること；
- k) 工程h)またはj)が所定の目標活性を有する抗体もしくはその抗原結合部分をもたらさず、または部分活性を有するに過ぎない抗体をもたらした場合には、変異された抗体またはその抗原結合部分の第三のパネルを作製するために、H33B、H52BおよびL31Aからなる群から選択されるさらなるアミノ酸残基を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ変異させること；
- l) H33B、H52BおよびL31Aからなる群から選択される単一のアミノ酸残基の変異が所定の目標活性または部分活性を有する抗体またはその抗原結合部分をもたらすか

10

20

30

40

50

どうかを決定するために、変異された抗体またはその抗原結合部分の第三のパネルの活性を評価すること；

m) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性を有することが示された工程k)の各変異を、段階的な様式で、親抗体またはその抗原結合部分中に組み合わせること；

n) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分が所定の目標活性を有するかどうかを決定するために、組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性を評価し、これにより、所定の目標活性を有する抗体またはその抗原結合部分を与えること、を含む、所定の目標活性を達成するために、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

【0262】

PCRアセンブリー、Kunkel (d u t - u n g -) およびチオリン酸 (A m e r s h a m S c u l p t o r k i t) オリゴヌクレオチド指定突然変異誘発を含む多数の突然変異誘発法を使用することができる。

【0263】

変異された抗体を発現させるために、細菌、酵母、バキュロウイルスおよび哺乳動物の発現系（およびファージディスプレイ発現系）を含む、多様な宿主発現系を使用することができる。適切な細菌性発現ベクターの例は、p U C 1 1 9 (S f i) である。他の抗体発現系が本分野において公知であり、および／または以下のV節に記載されている。

【0264】

本発明の方法によって作製された、修飾された抗体またはその抗原結合部分は、選択のために、ファージディスプレイ法に依存することなく同定することができる。従って、本発明の方法は、ファージディスプレイ系中での選択によって得られるが、ファージディスプレイ系中での突然変異誘発によって、その活性をさらに改善することができない組換え親抗体またはその抗原結合部分の活性を改善するのに特に有利である。

【0265】

従って、別の実施形態において、本発明は、

a) ファージディスプレイ系における選択によって取得されたが、前記ファージディスプレイ系中での突然変異誘発によって、その活性をさらに改善することができない組換え親抗体またはその抗原結合部分を提供すること；

b) 変異のために相補性決定領域 (C D R) 内の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を選択することにより、選択された接触または高頻度変異位置を特定すること；

c) 前記選択された好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、それにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製し、非ファージディスプレイ系中で前記パネルを発現させること；

d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルの活性を評価すること；

e) 少なくとも1つの他の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に対して、工程b)からd)を場合によって反復すること；

f) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性を有することが示された各変異を親抗体またはその抗原結合部分中に組み合わせること；ならびに

g) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、親抗体またはその抗原結合部分に対して組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性を評価すること、

を含む、抗体またはその抗原結合部分の親和性を改善する方法を提供する。

【0266】

好ましい接触位置は、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3、H 3 5、H 5 0、H 5 2、H 5 2 A、H 5 3、H 5 4、H 5 6、H 5 8、H 9 5、H 9 6、H 9 7、H 9 8、H 1 0 1、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 3 4、L 5 0、L 5 2、L 5 3、L 5 5、L 9

10

20

30

40

50

1、L 9 2、L 9 3、L 9 4およびL 9 6からなる群から選択される。好ましい高頻度変異位置は、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 5 2、H 5 6、H 5 8、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 5 3およびL 9 3からなる群から選択される。より好ましい選択的突然変異誘発位置は、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3、H 5 2、H 5 6、H 5 8、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 5 0、L 9 1、L 9 2、L 9 3およびL 9 4からなる群から選択される。特に好ましい接触位置は、L 5 0およびL 9 4からなる群から選択される。

【0267】

利用可能な方法を用いて、上に論述されている抗体の他の特性または特徴を保持しながら、増加された結合親和性および中和能を有する抗体を誘導することは不可能であり、または極めて手間がかかる。しかしながら、本発明の方法は、このような抗体を容易に同定することができる。本発明の方法に供される抗体は、あらゆる採取源に由来し得る。

10

【0268】

従って、別の実施形態において、本発明は、

- a) 組換え親抗体またはその抗原結合部分を提供すること；
 - b) 変異のために相補性決定領域 (C D R) 内の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を選択することにより、選択された好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を特定すること；
 - c) 前記選択された好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、それにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製し、適切な発現系中で前記パネルを発現させること；
 - d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルの活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること；
 - e) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性および少なくとも1つの保持された特性または特徴を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、少なくとも1つの他の特性または特徴に関して (該特性または特徴は、抗体中に保持される必要がある特性または特徴である。)、親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを評価すること、
- を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

20

【0269】

好ましい実施形態において、接触位置はH 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3、H 3 5、H 5 0、H 5 2、H 5 2 A、H 5 3、H 5 4、H 5 6、H 5 8、H 9 5、H 9 6、H 9 7、H 9 8、H 1 0 1、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 3 4、L 5 0、L 5 2、L 5 3、L 5 5、L 9 1、L 9 2、L 9 3、L 9 4およびL 9 6からなる群から選択され、ならびに他の特徴は1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持 (すなわち、p 4 0 エピトープ、好ましくはp 7 0 (遊離の可溶性p 4 0からの結合妨害を抑制するp 4 0 / p 3 5ヘテロ二量体) におけるp 4 0 エピトープを認識する。) および / または3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

30

【0270】

別の好ましい実施形態において、高頻度変異位置は、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 5 2、H 5 6、H 5 8、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 5 3およびL 9 3からなる群から選択され、ならびに他の特徴は、1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持 (すなわち、p 4 0 エピトープ、好ましくはp 7 0 (遊離の可溶性p 4 0からの結合妨害を抑制するp 4 0 / p 3 5ヘテロ二量体) におけるp 4 0 エピトープを認識する。) および / または3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

40

【0271】

より好ましい実施形態において、選択的突然変異誘発のための残基はH 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3、H 5 2、H 5 6、H 5 8、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 5 0、L 9 1、L 9 2、L 9 3、L 9 4からなる群から得られる好ましい選択的突然変異誘発

50

位置から選択され、ならびに他の特徴は 1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持 (すなわち、p 40 エピトープ、好ましくは p 70 (遊離の可溶性 p 40 からの結合妨害を抑制する p 40 / p 35 ヘテロ二量体) における p 40 エピトープを認識する。) および / または 3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0272】

より好ましい実施形態において、接触位置は、L 50 および L 94 からなる群より選択され、他の特徴は 1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持 (すなわち、p 40 エピトープ、好ましくは p 70 (遊離の可溶性 p 40 からの結合妨害を抑制する p 40 / p 35 ヘテロ二量体) における p 40 エピトープを認識する。) および / または 3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0273】

従って、特異的な抗原に対する抗体の親和性が改善されるべきであるが、ファージディスプレイ (またはリボソームディスプレイを含む関連する系) 法がもはや適用可能でなく、他の望ましい特性または特徴が保持されるべき場合には、本発明の方法を使用することができる。従って、別の実施形態において、本発明は、

a) ファージディスプレイ系における選択によって取得されたが、前記ファージディスプレイ系中での突然変異誘発によって、その活性をさらに改善することができない組換え親抗体またはその抗原結合部分を準備すること、

b) 変異のために相補性決定領域 (CDR) 内の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を選択することにより、選択された好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を特定すること、

c) 前記選択された好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を少なくとも 2 つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、それにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製し、非ファージディスプレイ系中で前記パネルを発現させること、

d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルの活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること、

e) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性および少なくとも 1 つの保持された特性または特徴を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、少なくとも 1 つの他の特性または特徴 (該特性または特徴は保持される必要がある特性または特徴である。) に関して、親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを評価すること、

f) 少なくとも 1 つの他の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に対して、工程 a) から e) を場合によって反復すること、

g) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性および少なくとも 1 つの保持された特性または特徴を有することが示された少なくとも 2 つの各活性増強アミノ酸残基を親抗体またはその抗原結合部分中で組み合わせることならびに

h) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性および少なくとも 1 つの保持された他の特性または特徴を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、親抗体またはその抗原結合部分に対して組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性を評価すること

を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

【0274】

好ましい実施形態において、接触位置は、H 30、H 31、H 31B、H 32、H 33、H 35、H 50、H 52、H 52A、H 53、H 54、H 56、H 58、H 95、H 96、H 97、H 98、H 101、L 30、L 31、L 32、L 34、L 50、L 52、L 53、L 55、L 91、L 92、L 93、L 94 および L 96 からなる群より選択され、他の特徴は 1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ

10

20

30

40

50

認識の保持（すなわち、p 4 0 エピトープ、好ましくは p 7 0（遊離の可溶性 p 4 0 からの結合妨害を抑制する p 4 0 / p 3 5 ヘテロ二量体）における p 4 0 エピトープを認識する。）および／または 3）生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0 2 7 5】

別の好ましい実施形態において、高頻度変異位置は、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 5 2、H 5 6、H 5 8、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 5 3 および L 9 3 からなる群より選択され、他の特徴は 1）他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2）エピトープ認識の保持（すなわち、p 4 0 エピトープ、好ましくは p 7 0（遊離の可溶性 p 4 0 からの結合妨害を抑制する p 4 0 / p 3 5 ヘテロ二量体）における p 4 0 エピトープを認識する。）および／または 3）生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

10

【0 2 7 6】

より好ましい実施形態において、選択的突然変異誘発のための残基は、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3、H 5 2、H 5 6、H 5 8、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 5 0、L 9 1、L 9 2、L 9 3、L 9 4 からなる群からの好ましい選択的突然変異誘発位置から選択され、他の特徴は 1）他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2）エピトープ認識の保持（すなわち、p 4 0 エピトープ、好ましくは p 7 0（遊離の可溶性 p 4 0 からの結合妨害を抑制する p 4 0 / p 3 5 ヘテロ二量体）における p 4 0 エピトープを認識する。）および／または 3）生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

20

【0 2 7 7】

より好ましい実施形態において、接触位置は、L 5 0 および L 9 4 からなる群より選択され、他の特徴は 1）他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2）エピトープ認識の保持（すなわち、p 4 0 エピトープ、好ましくは p 7 0（遊離の可溶性 p 4 0 からの結合妨害を抑制する p 4 0 / p 3 5 ヘテロ二量体）における p 4 0 エピトープを認識する。）および／または 3）生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0 2 7 8】

別の実施形態において、本発明は、
 a) ファージディスプレイ系における選択によって取得されたが、前記ファージディスプレイ系中での突然変異誘発によって、その活性をさらに改善することができない組換え親抗体またはその抗原結合部分を準備すること、
 b) 変異のために相補性決定領域（CDR）内の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を選択することにより、選択された接触または高頻度変異位置を同定すること、
 c) 前記選択された好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を少なくとも 2 つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、それにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製し、非ファージディスプレイ系中で前記パネルを発現させること、
 d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルの活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定することおよび
 e) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性および少なくとも 1 つの保持された特性または特徴を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、少なくとも 1 つの他の特性または特徴（該特性または特徴は保持される必要がある特性または特徴である。）に関して、親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを評価すること
 を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

30

40

【0 2 7 9】

好ましい実施形態において、接触位置は、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3

50

、H 3 5、H 5 0、H 5 2、H 5 2 A、H 5 3、H 5 4、H 5 6、H 5 8、H 9 5、H 9 6、H 9 7、H 9 8、H 1 0 1、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 3 4、L 5 0、L 5 2、L 5 3、L 5 5、L 9 1、L 9 2、L 9 3、L 9 4およびL 9 6からなる群より選択され、他の特徴は1)他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2)エпитープ認識の保持(すなわち、p 4 0エпитープ、好ましくはp 7 0(遊離の可溶性p 4 0からの結合妨害を抑制するp 4 0/p 3 5ヘテロ二量体)におけるp 4 0エпитープを認識する。)および/または3)生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0280】

別の好ましい実施形態において、高頻度変異位置は、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 5 2、H 5 6、H 5 8、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 5 3およびL 9 3からなる群より選択され、他の特徴は1)他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2)エпитープ認識の保持(すなわち、p 4 0エпитープ、好ましくはp 7 0(遊離の可溶性p 4 0からの結合妨害を抑制するp 4 0/p 3 5ヘテロ二量体)におけるp 4 0エпитープを認識する。)および/または3)生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0281】

より好ましい実施形態において、選択的突然変異誘発のための残基は、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3、H 5 2、H 5 6、H 5 8、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 5 0、L 9 1、L 9 2、L 9 3、L 9 4からなる群からの好ましい選択的突然変異誘発位置から選択され、他の特徴は1)他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2)エпитープ認識の保持(すなわち、p 4 0エпитープ、好ましくはp 7 0(遊離の可溶性p 4 0からの結合妨害を抑制するp 4 0/p 3 5ヘテロ二量体)におけるp 4 0エпитープを認識する。)および/または3)生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0282】

より好ましい実施形態において、接触位置は、L 5 0およびL 9 4からなる群より選択され、他の特徴は1)他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2)エпитープ認識の保持(すなわち、p 4 0エпитープ、好ましくはp 7 0(遊離の可溶性p 4 0からの結合妨害を抑制するp 4 0/p 3 5ヘテロ二量体)におけるp 4 0エпитープを認識する。)および/または3)生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0283】

別の実施形態において、本発明は、

a) ファージディスプレイ系における選択によって取得されたが、前記ファージディスプレイ系中での突然変異誘発によって、その活性をさらに改善することができない組換え親抗体またはその抗原結合部分を準備すること、

b) 変異のために相補性決定領域(CDR)内の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を選択することにより、選択された接触または高頻度変異位置を同定すること、

c) 前記選択された好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、それにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製し、非ファージディスプレイ系中で前記パネルを発現させること、

d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルの活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること、

e) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性および少なくとも1つの保持された特徴を有する抗体またはその抗原結合部分を得られるまで、少なくとも1つの他の特性または特徴(該特性または特徴は保持される必要がある特性または特徴である。)に関して、親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部

10

20

30

40

50

分のパネルを評価すること、

f) 少なくとも1つの他の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に対して、工程a) からe) を場合によって反復すること、

g) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性および少なくとも1つの保持された他の特徴を有することが示された少なくとも2つの各活性増強アミノ酸残基を親抗体またはその抗原結合部分中で組み合わせることならびに

h) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性および少なくとも1つの保持された他の特性または特徴を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、親抗体またはその抗原結合部分に対して組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性を評価すること

を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

【0284】

好ましい実施形態において、接触位置は、H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94およびL96からなる群より選択され、他の特徴は1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持（すなわち、p40エピトープ、好ましくはp70（遊離の可溶性p40からの結合妨害を抑制するp40/p35ヘテロ二量体）におけるp40エピトープを認識する。）および/または3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0285】

別のより好ましい実施形態において、高頻度変異位置は、H30、H31、H31B、H32、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L53およびL93からなる群より選択され、他の特徴は1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持（すなわち、p40エピトープ、好ましくはp70（遊離の可溶性p40からの結合妨害を抑制するp40/p35ヘテロ二量体）におけるp40エピトープを認識する。）および/または3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0286】

より好ましい実施形態において、選択的突然変異誘発のための残基は、H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94からなる群からの好ましい選択的突然変異誘発位置から選択され、他の特徴は1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持（すなわち、p40エピトープ、好ましくはp70（遊離の可溶性p40からの結合妨害を抑制するp40/p35ヘテロ二量体）におけるp40エピトープを認識する。）および/または3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0287】

より好ましい実施形態において、接触位置は、L50およびL94からなる群より選択され、他の特徴は1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持（すなわち、p40エピトープ、好ましくはp70（遊離の可溶性p40からの結合妨害を抑制するp40/p35ヘテロ二量体）におけるp40エピトープを認識する。）および/または3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0288】

IV. 他のCDR残基の修飾

最終的には、ある抗体-抗原結合対中の全てのCDR残基は、何らかの手段によって、活性増強アミノ酸残基として必要とされることが同定され、および/または抗原への結合のために、および/または抗体の他の望ましい特性もしくは特徴を保持するために直接も

10

20

30

40

50

しくは間接に必要とされることが同定される。このようなCDR残基は、「好ましい選択的突然変異誘発位置」と称される。特別な状況では、抗体および抗原の同時結晶化ならびに分子モデル化などの他の手段によっても、好ましい選択的突然変異誘発残基を同定することができることに注意すべきである。

【0289】

上述されている好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に対して的を絞って活性増強アミノ酸を同定する好ましい試みが尽くされた場合、またはさらなる改良が必要とされる場合には、残りのCDR残基を、以下に記載されているように修飾し得る。上に論述されている実施形態に従って、いずれかの1つまたはそれ以上の接触または高頻度修飾位置において抗体は既に修飾され得るが、さらなる改善が必要な場合があり得ることを理解すべきである。従って、別の実施形態において、本発明は、

- a) 親抗体またはその抗体結合部分を提供すること；
 - b) 変異のために、H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94およびL96以外の相補性決定領域(CDR)内のアミノ酸残基を選択すること；
 - c) 前記選択された位置を、例えば少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、それにより変異された抗体または変異された抗体のパネルまたはこれらの抗原結合部分を作製すること；
 - d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体または変異された抗体のパネルまたはこれらの抗原結合部分の活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること；
 - e) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、少なくとも1つの他の特性または特徴の変化に関して、親抗体またはその抗原結合部分に対して変異された抗体または変異された抗体のパネルまたはこれらの抗原結合部分を評価すること、
- を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

【0290】

好ましくは、他の特徴または特性は、1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持(すなわち、p40エピトープ、好ましくはp70(遊離の可溶性p40からの結合妨害を抑制するp40/p35ヘテロ二量体)におけるp40エピトープを認識する。)および/または3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0291】

単一の残基の突然変異誘発が十分でない場合には、他の残基を含めることが可能である。従って、別の実施形態において、本発明は、

- a) 親抗体またはその抗原結合部分を提供すること；
- b) 変異のために、H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94およびL96以外の相補性決定領域(CDR)内のアミノ酸残基を選択すること；
- c) 前記選択された位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、それにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製すること；
- d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルの活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること；
- e) b)の下で選択された位置でなく、ならびにH30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52

、L 5 3、L 5 5、L 9 1、L 9 2、L 9 3、L 9 4およびL 9 6の位置でもない少なくとも1つの他のCDR位置に対して、工程b) からd) を反復すること；

f) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性を有することが示された少なくとも2つの各活性増強アミノ酸残基を親抗体またはその抗原結合部分中で組み合わせること；ならびに

g) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、親抗体またはその抗原結合部分と比べて、2つの活性増強アミノ酸残基を有する組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性を評価すること；

を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

【0292】

上述されている接触または高頻度変異位置に的を絞って活性増強アミノ酸を同定するための好ましい試みが尽くされ、またはさらなる改良が必要とされ、および突然変異誘発およびファージディスプレイ（または関連するリボソームディスプレイ）法によって、問題の抗体をさらに最適化することができない場合には、以下に記載されているように、残りのCDR残基を修飾し得る。上に論述されている実施形態に従って、いずれかの1つまたはそれ以上の好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置において抗体は既に修飾され得るが、さらなる改善が必要な場合があり得ることを理解すべきである。

【0293】

従って、別の実施形態において、本発明は、

a) ファージディスプレイ系における選択によって取得されたが、前記ファージディスプレイ系中での突然変異誘発によって、その活性をさらに改善することができない組換え親抗体またはその抗原結合部分を提供すること；

b) 変異のために、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3、H 3 5、H 5 0、H 5 2、H 5 2 A、H 5 3、H 5 4、H 5 6、H 5 8、H 9 5、H 9 6、H 9 7、H 9 8、H 1 0 1、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 3 4、L 5 0、L 5 2、L 5 3、L 5 5、L 9 1、L 9 2、L 9 3、L 9 4以外の相補性決定領域（CDR）内のアミノ酸残基を選択すること；ならびに

c) 前記選択された接触または高頻度変異位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、それにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製し、非ファージディスプレイ系中で前記パネルを発現させること；

d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルの活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること；

e) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、少なくとも1つの他の特性または特徴の変化に関して、親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを評価すること、

を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

【0294】

好ましくは、他の特徴または特性は、1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持（すなわち、p 4 0 エピトープ、好ましくはp 7 0（遊離の可溶性p 4 0からの結合妨害を抑制するp 4 0／p 3 5ヘテロ二量体）におけるp 4 0 エピトープを認識する。）および／または3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0295】

抗体の親和性を増加させるのに、単一の突然変異誘発が十分でない場合には、他の残基を突然変異誘発の中を含め得る。従って、別の実施形態において、本発明は、

a) ファージディスプレイ系における選択によって取得されたが、前記ファージディスプレイ系中での突然変異誘発によって、その活性をさらに改善することができない親抗体またはその抗原結合部分を提供すること；

b) 変異のために、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3、H 3 5、H 5 0、H 5

10

20

30

40

50

2、H 5 2 A、H 5 3、H 5 4、H 5 6、H 5 8、H 9 5、H 9 6、H 9 7、H 9 8、H 1 0 1、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 3 4、L 5 0、L 5 2、L 5 3、L 5 5、L 9 1、L 9 2、L 9 3、L 9 4およびL 9 6以外の相補性決定領域（C D R）内のアミノ酸残基を選択すること；

c) 前記選択された位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、および非ファージディスプレイ系中で発現させ、それにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製すること；

d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分の前記パネルの活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること；

e) b) の下で選択された位置でなく、ならびにH 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3、H 3 5、H 5 0、H 5 2、H 5 2 A、H 5 3、H 5 4、H 5 6、H 5 8、H 9 5、H 9 6、H 9 7、H 9 8、H 1 0 1、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 3 4、L 5 0、L 5 2、L 5 3、L 5 5、L 9 1、L 9 2、L 9 3、L 9 4の位置でもない少なくとも1つの他の位置に対して、工程b) からd) を反復すること；

g) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性を有することが示された少なくとも2つの各活性増強アミノ酸残基を親抗体またはその抗原結合部分中で組み合わせること；ならびに

h) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、親抗体またはその抗原結合部分と比べて、2つの活性増強アミノ酸残基を有する組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性および他の特性または特徴を評価すること、

を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

【0296】

好ましくは、他の特徴または特性は、1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持（すなわち、p 4 0 エピトープ、好ましくはp 7 0（遊離の可溶性p 4 0からの結合妨害を抑制するp 4 0 / p 3 5ヘテロ二量体）におけるp 4 0 エピトープを認識する。）および／または3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0297】

記載されている好ましい選択的突然変異誘発位置、接触または高頻度変異位置に対しての絞った活性増強アミノ酸を同定するための好ましい試みを使い尽くされる場合があり得、またはさらなる改良が必要とされる場合があり得、抗体の他の特性または特徴を保持することが重要である。

【0298】

従って、別の実施形態において、本発明は、

a) 親抗体またはその抗原結合部分を提供すること；

b) 変異のために、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3、H 3 5、H 5 0、H 5 2、H 5 2 A、H 5 3、H 5 4、H 5 6、H 5 8、H 9 5、H 9 6、H 9 7、H 9 8、H 1 0 1、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 3 4、L 5 0、L 5 2、L 5 3、L 5 5、L 9 1、L 9 2、L 9 3、L 9 4およびL 9 6以外の相補性決定領域（C D R）内のアミノ酸残基を選択すること；

c) 前記選択された位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、それにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製すること；

d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分の前記パネルの活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること；

e) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性および保持された他の特性または特徴を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、少なくとも1つの他の特性または特徴の変化に関して、親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを評価すること；

を含む、他の特徴に影響を与えずに、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法

を提供する。

【0299】

好ましくは、他の特徴または特性は、1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持 (すなわち、p40 エピトープ、好ましくは p70 (遊離の可溶性 p40 からの結合妨害を抑制する p40 / p35 ヘテロ二量体) における p40 エピトープを認識する。) および / または 3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0300】

単一の残基の突然変異誘発が十分でなければ、他の残基を含めることができる。従って、別の実施形態において、本発明は、

a) 親抗体またはその抗原結合部分を提供すること；

b) 変異のために、H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94 および L96 以外の相補性決定領域 (CDR) 内のアミノ酸残基を選択すること；

c) 前記選択された位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、それにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製すること；

d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分の前記パネルの活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること；

e) 少なくとも1つの他の特徴または特性の変化に関して、親抗体またはその抗原部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを評価すること；

e) b) の下で選択された位置でなく、ならびに H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94 および L96 の位置でもない少なくとも1つの他の CDR 位置に対して、工程 b) から e) を反復すること；

f) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性を有しおよび少なくとも1つの他の特性または特徴に影響を与えないことが示された少なくとも2つの各活性増強アミノ酸残基を親抗体またはその抗原結合部分中で組み合わせること；ならびに

g) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性および少なくとも1つの保持された他の特性または特徴を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、親抗体またはその抗原結合部分と比べて、2つの活性増強アミノ酸残基を有する組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性および少なくとも1つの他の特性または特徴の保持を評価すること；

を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

【0301】

好ましい選択的突然変異誘発位置、接触および高頻度変異残基の突然変異誘発が抗体の親和性を十分に増加させず、突然変異誘発およびファージディスプレイ法 (または関連するリボソームディスプレイ法) が、もはや有用ではない場合があり得、抗体の少なくとも1つの他の特徴または特性を保持すべきである。

【0302】

従って、別の実施形態において、本発明は、

a) ファージディスプレイ系における選択によって取得されたが、前記ファージディスプレイ系中での突然変異誘発によって、その活性をさらに改善することができない親抗体またはその抗原結合部分を提供すること；

b) 変異のために、H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、

L 9 2、L 9 3、L 9 4 および L 9 6 以外の相補性決定領域（C D R）内のアミノ酸残基を選択すること；

c) 前記選択された位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、それにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製し、非ファージディスプレイ系中で発現させること；

d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルの活性を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること；

e) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、少なくとも1つの他の特性または特徴の変化に関して、親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを評価すること；

を含む、抗体またはその抗原結合部分の親和性を改善する方法を提供する。

【0303】

好ましくは、他の特徴または特性は、1) 他のタンパク質またはヒト組織との非交叉反応性の保持、2) エピトープ認識の保持（すなわち、p 4 0 エピトープ、好ましくは p 7 0（遊離の可溶性 p 4 0 からの結合妨害を抑制する p 4 0 / p 3 5 ヘテロ二量体）における p 4 0 エピトープを認識する。）および／または3) 生殖系列免疫グロブリン配列に近い抗体を産生することから選択される。

【0304】

単一の残基の突然変異誘発が十分でなければ、他の残基を含めることができる。従って、別の実施形態において、本発明は、

a) ファージディスプレイ系における選択によって取得されたが、前記ファージディスプレイ系中での突然変異誘発によって、その活性をさらに改善することができない親抗体またはその抗原結合部分を提供すること；

b) 変異のために、H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3、H 3 5、H 5 0、H 5 2、H 5 2 A、H 5 3、H 5 4、H 5 6、H 5 8、H 9 5、H 9 6、H 9 7、H 9 8、H 1 0 1、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 3 4、L 5 0、L 5 2、L 5 3、L 5 5、L 9 1、L 9 2、L 9 3、L 9 4 および L 9 6 以外の相補性決定領域（C D R）内のアミノ酸残基を選択すること；

c) 前記選択された位置を少なくとも2つの他のアミノ酸残基へ個別に変異させ、それにより変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルを作製し、非ファージディスプレイ系中で発現させること；

d) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて、変異された抗体またはその抗原結合部分のパネルの活性および少なくとも1つの他の特性または特徴の保持を評価することにより、活性増強アミノ酸残基を同定すること；

e) b) の下で選択された位置でなく、ならびに H 3 0、H 3 1、H 3 1 B、H 3 2、H 3 3、H 3 5、H 5 0、H 5 2、H 5 2 A、H 5 3、H 5 4、H 5 6、H 5 8、H 9 5、H 9 6、H 9 7、H 9 8、H 1 0 1、L 3 0、L 3 1、L 3 2、L 3 4、L 5 0、L 5 2、L 5 3、L 5 5、L 9 1、L 9 2、L 9 3、L 9 4 および L 9 6 の位置でもない少なくとも1つの他の C D R 位置に対して、工程 b) から d) を反復すること；

f) 組み合わせ抗体またはその抗原結合部分を形成するために、改善された活性を有しおよび少なくとも1つの他の特性または特徴に影響を与えないことが示された少なくとも2つの各活性増強アミノ酸残基を親抗体またはその抗原結合部分中で組み合わせること；ならびに

g) 親抗体またはその抗原結合部分と比べて改善された活性および少なくとも1つの他の保持された特徴または特性を有する抗体またはその抗原結合部分が得られるまで、親抗体またはその抗原結合部分に対して2つの活性増強アミノ酸残基を有する組み合わせ抗体またはその抗原結合部分の活性および少なくとも1つの特性または特徴の保持を評価すること、

を含む、抗体またはその抗原結合部分の活性を改善する方法を提供する。

【0305】

V. 抗体の発現

本発明の抗体または抗体部分は、宿主細胞中での、免疫グロブリン軽鎖および重鎖遺伝子の組換え発現によって調製することが可能である。抗体を組換え的に発現させるために、軽鎖および重鎖が宿主細胞中で発現されるように、および好ましくは、宿主細胞がその中で培養されている培地（抗体は、この培地から回収することが可能である。）中に分泌されるように、抗体の免疫グロブリン軽鎖および重鎖をコードするDNA断片を担持する1つまたはそれ以上の組換え発現ベクターで、宿主細胞が形質移入される。抗体重鎖および軽鎖遺伝子を取得し、これらの遺伝子を組換え発現ベクター中に組み込み、ベクターを宿主細胞中に導入するために、「Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds), Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor, N. Y., (1989), Ausubel F. M. et al. (eds.) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates, (1989) およびBossらによる米国特許第4, 816, 397号」に記載されているものなどの標準的な組換えDNA法が使用される。

10

【0306】

Joe 9 wt または Joe 9 wt 関連抗体の重鎖可変領域をコードするDNA断片を得るために、第II節に記載されているように、ヒトIL-12に対して特異的な抗体をヒトライブラリーからスクリーニングし、変異する。Joe 9 wt または Joe 9 wt 関連VHおよびVLセグメントをコードするDNA断片が得られたら、これらの配列の突然変異誘発は、PCR部位指定突然変異誘発（PCR産物が変異を含有するように、変異されたヌクレオチドがPCRプライマー中に取り込まれるPCR媒介突然変異誘発）または他の部位指定突然変異誘発法などの標準的な方法によって実施される。例えば、可変領域遺伝子を完全長抗体鎖遺伝子、Fab断片遺伝子またはscFv遺伝子へ転化するために、標準的な組換えDNA技術によって、望ましい活性および結合特異性／親和性のレベルを示したヒトIL-12抗体、例えばJ695をさらに操作した。これらの操作では、VLまたはVHをコードするDNA断片は、抗体定常領域または柔軟なリンカーなど、別のタンパク質をコードする別のDNA断片へ作用可能に連結されている。本明細書において使用される「作用可能に連結された」という用語は、2つのDNA断片によってコードされたアミノ酸配列が翻訳領域内に保たれるように、2つのDNA断片が連結されていることを意味するものとする。

20

30

【0307】

VH領域をコードする単離されたDNAは、VHをコードするDNAを、重鎖定常領域（CH1、CH2およびCH3）をコードする別のDNA分子へ作用可能に連結することによって、完全長重鎖遺伝子へと転化することが可能である。ヒト重鎖定常領域遺伝子の配列は、本分野において公知であり（例えば、Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照）、これらの領域を包含するDNA断片は、標準的なPCR増幅によって取得することが可能である。重鎖定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgMもしくはIgD定常領域またはKabat (Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)に記載されているようなその中のあらゆるアロタイプバリエーションあり得るが、最も好ましいのは、IgG1またはIgG4定常領域である。Fab断片重鎖

40

50

遺伝子の場合、VHをコードするDNAは、重鎖CH1定常領域のみをコードする別のDNA分子へ作用可能に連結することが可能である。

【0308】

VL領域をコードする単離されたDNAは、VLをコードするDNAを、軽鎖定常領域CLをコードする別のDNA分子へ作用可能に連結することによって、完全長軽鎖遺伝子（およびFab軽鎖遺伝子）へ転化することが可能である。ヒト軽鎖定常領域遺伝子の配列は、本分野において公知であり（例えば、Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照）、これらの領域を包含するDNA断片は、標準的なPCR増幅によって取得することが可能である。軽鎖定常領域は、κまたはλ定常領域であり得るが、最も好ましいのは、λ定常領域である。

【0309】

scFv遺伝子を作製するために、VHおよびVL配列が連続する一本鎖タンパク質として発現され、VLおよびVH領域が柔軟なリンカーによって連結され得るように、VHおよびVLをコードするDNA断片は、柔軟なリンカーをコードする（例えば、アミノ酸配列(Gly₄-Ser)₃をコードする）別の断片へ、作用可能に連結される（例えば、Bird et al. (1988) Science 242: 423-426; Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883; McCafferty et al., Nature (1990) 348: 552-554参照）。

【0310】

本発明の抗体または抗体部分を発現させるために、遺伝子が転写調節配列および翻訳調節配列へ作用可能に連結されるように、部分または完全長軽鎖および重鎖をコードするDNA（上述のように得られる。）は発現ベクター中に挿入される。本明細書において、「作用可能に連結された」という用語は、ベクター内の転写および翻訳調節配列が、抗体遺伝子の転写および翻訳を制御するという所期の機能を果たすように、抗体遺伝子がベクター中に連結されていることを意味するものとする。発現ベクターおよび発現調節配列は、使用される発現宿主細胞と適合的であるように選択される。抗体軽鎖遺伝子および抗体重鎖遺伝子は、別個のベクター中に挿入することが可能であり、またはより典型的には、両遺伝子は同一の発現ベクター中に挿入される。抗体遺伝子は、標準的な方法（例えば、抗体遺伝子断片およびベクター上の相補的制限部位の連結、または制限部位が存在しなければ、平滑末端連結）によって発現ベクター中に挿入される。J695またはJ695関連軽鎖または重鎖配列の挿入の前に、発現ベクターは、既に、抗体定常領域配列を担持し得る。例えば、J695またはJ695関連VHおよびVL配列を完全長抗体遺伝子へと転化するための1つのアプローチは、VHセグメントがベクター内のCHセグメントへ作用可能に連結され、およびVLセグメントがベクター内のCLセグメントへ作用可能に連結されるように、それぞれ、既に重鎖定常領域および軽鎖定常領域をコードする発現ベクター中にそれらを挿入することである。これに加えてまたはこれに代えて、組換え発現ベクターは、宿主細胞からの抗体鎖の分泌を促進するシグナルペプチドをコードすることが可能である。シグナルペプチドが、抗体鎖遺伝子のアミノ末端へ、翻訳領域内において連結されるように、抗体鎖遺伝子はベクター中にクローニングすることが可能である。シグナルペプチドは、免疫グロブリンシグナルペプチドまたは異種のシグナルペプチド（すなわち、非免疫グロブリンタンパク質由来のシグナルペプチド）とすることが可能である。

【0311】

抗体鎖遺伝子に加えて、本発明の組換え発現ベクターは、宿主細胞中の抗体鎖遺伝子の発現を調節する制御配列を担持する。「制御配列」という用語は、プロモーター、エンハンサーおよび抗体鎖遺伝子の転写または翻訳を調節する他の発現調節要素（例えば、ポリアダニル化シグナル）を含むものとする。このような制御配列は、例えば、「Goedd

el, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990)」に記載されている。制御配列の選択など、発現ベクターの設計は、形質転換されるべき宿主細胞の選択、所望されるタンパク質の発現レベルなどの要因に依存し得ることが、当業者によって理解される。哺乳動物の宿主細胞発現のための好ましい制御配列には、サイトメガロウイルス (CMV) (CMVプロモーター／エンハンサーなど)、サルウイルス40 (SV40) (SV40プロモーター／エンハンサーなど)、アデノウイルス (例えば、アデノウイルス主要後期プロモーター (AdMLP)) およびポリオーマに由来するプロモーターおよび／またはエンハンサーなど、哺乳動物細胞中でタンパク質発現の高いレベルを誘導するウイルス要素が含まれる。ウイルス制御要素およびその配列のさらなる記述については、例えば、Stinskiによる米国特許第5,168,062号、Bellらによる米国特許4,510,245号およびSchaffnerらによる米国特許第4,968,615号、Bujardらによる米国特許第5,464,758号およびBujardらによる米国特許第5,654,168号を参照されたい。

【0312】

抗体鎖遺伝子および制御配列に加えて、本発明の組換え発現ベクターは、宿主細胞中のベクターの複製を制御する配列 (例えば、複製起点) および選択可能なマーカー遺伝子など、さらなる配列を担持し得る。選択可能なマーカー遺伝子は、その中にベクターが導入された宿主細胞の選択を容易にする (例えば、全てAxel他による米国特許第4,399,216号、米国特許第4,634,665号および米国特許第5,179,017号を参照されたい。)。例えば、典型的には、選択可能なマーカー遺伝子は、その中にベクターが導入されている宿主細胞に対して、G418、ハイグロマイシンまたはメトトレキサートなどの薬物に対する耐性を付与する。好ましい選択可能なマーカー遺伝子には、(メトトレキサート選択／増幅とともに、dhfr⁻宿主細胞中で使用するための) ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 遺伝子およびneo遺伝子 (G418選択用) が含まれる。

【0313】

軽鎖および重鎖を発現させるために、重鎖および軽鎖をコードする発現ベクターは、標準的な技術によって、宿主細胞中に形質移入される。「形質移入」という用語の様々な形態は、原核または真核宿主細胞中への外来DNAの導入のために一般に使用される多様な技術、例えば、電気穿孔、リン酸カルシウム沈殿、DEAE-デキストラン形質移入などを包含するものとする。原核または真核宿主細胞のいずれの中でも、本発明の抗体を発現することは理論的に可能であるが、真核細胞、特に、哺乳動物細胞は、原核細胞に比べて、適切に折りたたまれ、免疫学的に活性な抗体を組み立てて、分泌する傾向がより大きいので、真核細胞、最も好ましくは哺乳動物宿主細胞中での抗体の発現が最も好ましい。本発明の組換え抗体を発現するための好ましい哺乳動物宿主細胞には、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO細胞) (Urlaub and Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220に記載されており、例えば、R. J. Kaufman and P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159: 601-621に記載されているようにDHFR選択可能マーカーとともに使用されるdhfr⁻CHO細胞を含む。)、NS0骨髓腫細胞、COS細胞およびSP2細胞が含まれる。抗体遺伝子をコードする組換え発現ベクターが哺乳動物宿主細胞中に導入されると、宿主細胞中で抗体の発現を可能とするのに十分な期間にわたって、または、より好ましくは、宿主細胞がその中で増殖されている培地中への抗体の分泌を可能とするのに十分な期間にわたって、宿主細胞を培養することによって抗体が産生される。抗体は、標準的なタンパク質精製方法を用いて、培地から回収することが可能である。

【0314】

Fab断片またはscFv分子など、完全な状態の抗体の部分を作製するために、宿主細胞を使用することも可能である。上記手技に対する改変は、本発明の範囲に属すること

が理解される。例えば、本発明の抗体の軽鎖または重鎖のいずれか（但し、両鎖ではない。）をコードするDNAで宿主細胞を形質移入することが望ましい場合があり得る。h I L - 1 2 への結合に必要な軽鎖および重鎖の一方または両方をコードするDNAの一部または全部を除去するために、組換えDNA技術も使用し得る。このような末端切断されたDNA分子から発現された分子も、本発明の抗体によって包含される。さらに、1つの重鎖および1つの軽鎖が本発明の抗体であり、他の重鎖および軽鎖が、h I L - 1 2 以外の抗原に対して特異的である二機能性抗体は、標準的な化学架橋法によって、本発明の抗体を第二の抗体へ架橋することによって作製し得る。

【0315】

本発明の抗体またはその抗原結合部分の組換え発現用の好ましいシステムでは、リン酸カルシウムによって媒介された形質移入によって、抗体重鎖および抗体軽鎖の両方をコードする組換え発現ベクターが、d h f r⁻ C H O細胞中に導入される。組換え発現ベクター内で、抗体重鎖および軽鎖遺伝子は、遺伝子の転写の高いレベルを誘導するために、各々、（CMVエンハンサー／AdMLPプロモーター制御要素またはSV40エンハンサー／AdMLPプロモーター制御要素などの、例えば、SV40、CMV、アデノウイルスなどに由来する）エンハンサー／プロモーター制御要素へ作用可能に連結されている。組換え発現ベクターは、メトトレキサート選択／増幅を用いて、ベクターで形質移入されたC H O細胞の選択を可能とするD H F R遺伝子も担持する。選択された形質転換体宿主細胞は、抗体重鎖および軽鎖の発現を可能とするために培養され、完全な状態の抗体が培地から回収される。組換え発現ベクターを調製し、宿主細胞を形質移入し、形質転換体を選択し、宿主細胞を培養し、培地から抗体を回収するために、標準的な分子生物学的技術が使用される。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、ヒト免疫グロブリン遺伝子が遺伝子導入された動物（例えば、マウス）中で発現させることができる（例えば、T a y l o r, L. D. e t a l. (1992) N u c l. A c i d s R e s. 20: 6287-6295参照）。本発明の抗体またはその抗原結合部分を発現するトランスジェニック植物を作製するために、植物細胞を修飾することも可能である。

【0316】

以上に照らして、本発明の別の態様は、本発明の抗体および抗体部分の組換え発現のために使用することができる核酸、ベクターおよび宿主細胞組成物に関する。好ましくは、本発明は、J 6 9 5のC D RまたはJ 6 9 5の完全な重鎖および／または軽鎖可変領域をコードする単離された核酸を特徴とする。従って、一実施形態において、本発明は、配列番号25のアミノ酸配列を含むJ 6 9 5重鎖C D R 3をコードする抗体重鎖可変領域をコードする単離された核酸を特徴とする。好ましくは、抗体重鎖可変領域をコードする核酸は、配列番号27のアミノ酸配列を含むJ 6 9 5重鎖C D R 2をさらにコードする。より好ましくは、抗体重鎖可変領域をコードする核酸は、配列番号29のアミノ酸配列を含むJ 6 9 5重鎖C D R 1をさらにコードする。さらにより好ましくは、単離された核酸は配列番号31のアミノ酸配列（J 6 9 5の完全なV H領域）を含む抗体重鎖可変領域をコードする。

【0317】

別の実施形態において、本発明は、配列番号26のアミノ酸配列を含むJ 6 9 5軽鎖C D R 3をコードする抗体軽鎖可変領域をコードする単離された核酸を特徴とする。好ましくは、抗体軽鎖可変領域をコードする核酸は、配列番号28のアミノ酸配列を含むJ 6 9 5軽鎖C D R 2をさらにコードする。さらに好ましくは、抗体軽鎖可変領域をコードする核酸は、配列番号30のアミノ酸配列を含むJ 6 9 5軽鎖C D R 1をさらにコードする。さらにより好ましくは、単離された核酸は配列番号32のアミノ酸配列（J 6 9 5の完全なV L領域）を含む抗体軽鎖可変領域をコードする。

【0318】

本発明は、抗体重鎖と抗体軽鎖の両方をコードする組換え発現ベクターも提供する。例えば、一実施形態において、本発明は、

a) 配列番号31のアミノ酸を含む可変領域を有する抗体重鎖および

b) 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む可変領域を有する抗体軽鎖をコードする組換え発現ベクターを提供する。

【0319】

本発明は、本発明の組換え発現ベクターの 1 つまたはそれ以上がその中に導入されている宿主細胞も提供する。好ましくは、宿主細胞は哺乳動物宿主細胞であり、より好ましくは、宿主細胞は、CHO 細胞、NSO 細胞またはCOS 細胞である。さらに、本発明は、本発明の組換えヒト抗体が合成されるまで、適切な培地中で、本発明の宿主細胞を培養することによって、本発明の組換えヒト抗体を合成する方法を提供する。この方法は、培地から組換えヒト抗体を単離することをさらに含むことが可能である。

【0320】

VI. 医薬組成物および医薬の投与

本発明の抗体および抗体部分は、対象に投与するのに適した医薬組成物中に取り込ませることが可能である。典型的には、医薬組成物は、本発明の抗体または抗体部分と医薬として許容される担体とを含む。本明細書において使用される「医薬として許容される担体」には、生理的に適合性がある、全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが含まれる。医薬として許容される担体の例には、水、生理的食塩水、リン酸緩衝化された生理的食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなどの 1 つまたはそれ以上およびこれらの組み合わせが含まれる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖、マニトール、ソルビトールなどの多価アルコールまたは塩化ナトリウムを含むことが好ましい。医薬として許容される担体は、抗体または抗体部分の保存寿命または有効性を増大させる、湿潤剤または乳化剤、防腐剤または緩衝剤などの補助物質の微量をさらに含み得る。

【0321】

本発明の抗体および抗体部分は、非経口投与に適した医薬組成物中に取り込ませることが可能である。好ましくは、抗体または抗体部分は、0.1 から 250 mg/mL の抗体を含有する注射可能溶液として調製される。注射可能溶液は、フリントまたは琥珀色容器、アンプルまたは予め充填された注射器中の液体または凍結乾燥された剤形から構成され得る。緩衝液は、L-ヒスチジン (1 から 50 mM)、最適には 5 から 10 mM、pH 5.0 から 7.0 (最適には pH 6.0) であり得る。他の適切な緩衝液には、コハク酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウムまたはリン酸カリウムが含まれるが、これらに限定されない。0 から 300 mM の濃度に (最適には、液体剤形に対して 150 mM) の溶液の毒性 (toxicity) を修飾するために、塩化ナトリウムを使用することが可能である。凍結保護剤、原則として 0 から 10 % (最適には、0.5 から 1.0 %) のショ糖を、凍結乾燥された剤形に対して含めることができる。他の適切な凍結保護剤には、トレハロースおよびラクトースが含まれる。凍結乾燥された剤形に対して、充填剤、原則として、1 から 10 % のマニトール (最適には、2 から 4 %) を含めることが可能である。液体および凍結乾燥された両剤形中で、安定化剤、原則として 1 から 50 mM の L-メチオニン (最適には、5 から 10 mM) を使用することが可能である。他の適切な充填剤には、グリシン、アルギニンが含まれ、0 から 0.05 % のポリソルベート 80 (最適には、0.005 から 0.01 %) として含めることが可能である。さらなる界面活性剤には、ポリソルベート 20 および BRIJ 界面活性剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0322】

一実施形態において、本発明は、ポリオール、界面活性剤、安定化剤および約 5 から 5 の pH を有する緩衝系と組み合わせて抗体を含む製剤を提供する。一実施形態において、製剤は、金属を含まない。好ましい実施形態において、製剤は、抗体とマニトール、ヒスチジン、メチオニン、ポリソルベート 80、塩酸および水を含む。

【0323】

一実施形態において、pH 緩衝溶液中に抗体を含む水性製剤が調製される。本発明の緩衝液は、約 4 から約 8 まで、好ましくは約 4.5 から約 7.5 まで、より好ましくは約 5

10

20

30

40

50

から約7まで、より好ましくは約5.5から約6.5までの範囲のpHを有し、最も好ましくは約6.0から約6.2のpHを有する。特に好ましい実施形態において、緩衝液は、約6のpHを有する。上記のpHの中間の範囲も、本発明の一部であることが意図される。例えば、上記の値のいずれかの組み合わせを上限および／または下限として用いる値の範囲は、含まれると意図される。pHをこの範囲内に制御する緩衝液の例は、酢酸塩（例えば酢酸ナトリウム）、コハク酸塩（例えばコハク酸ナトリウム）、グルコン酸塩、ヒスチジン、クエン酸塩、リン酸塩およびその他の有機酸の緩衝液を含む。本発明の好ましい実施形態において、製剤は、ヒスチジンを含む緩衝系を含有する。本発明の好ましい実施形態において、緩衝液は、ヒスチジン、例えばL-ヒスチジンである。好ましい実施形態において、本発明の製剤は、約1-100mMのヒスチジン、好ましくは約5-50mMのヒスチジン、最も好ましくは10mMのヒスチジンを含む緩衝系を含む。当業者は、塩化ナトリウムが例えば1-300mM、場合によって150mMの濃度にて液体の剤形に用いられ、溶液の毒性を修飾できることを認識している。

10

【0324】

等張化剤（tonicifier）として作用し、抗体を安定化し得るポリオールも製剤に含まれる。ポリオールは、製剤に、製剤の所望の等張性に関して変動し得る量で加えられる。好ましくは、水性製剤は、等張性である。加えられるポリオールの量は、ポリオールの分子量にも関して変動してよい。例えば、二糖（例えばトレハロース）と比較して、より少量の単糖（例えばマニトール）が加えられることがある。本発明の好ましい実施形態において、製剤において等張剤（tonicity agent）として用いられるポリオールは、マニトールである。好ましい実施形態において、組成物は、約10から約100mg/mlまたは約20から約80、約20から約70、約30から約60、約30から約50mg/mlのマニトール、例えば約10、約20、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90および約100mg/mlのマニトールを含む。好ましい実施形態において、製剤は、約40mg/mlのマニトール（約4%のマニトールに相当する。）を含む。好ましい実施形態において、組成物は、約1%から約10%の間のマニトール、より好ましくは約2%から約6%の間のマニトール、最も好ましくは約4%のマニトールを含む。本発明の別の実施形態において、ポリオールであるソルビトールが製剤に含まれる。

20

【0325】

安定化剤または抗酸化剤も、抗体の製剤に加えられる。安定化剤は、液体および凍結乾燥された両剤形中に用いることができる。本発明の製剤は、好ましくは、安定化剤であるメチオニン、例えばL-メチオニンを含む。本発明の製剤において有用な他の安定化剤は、当業者に知られており、それらに限定されないが、グリシンおよびアルギニンを含む。凍結保護剤、原則としてショ糖（例えば1-10%のショ糖、最適には、0.5-1.0%のショ糖）が、凍結乾燥された剤形に含まれ得る。他の適切な凍結保護剤は、トレハロースおよびラクトースを含む。

30

【0326】

洗浄剤または界面活性剤も、抗体の製剤に加えられる。典型的な洗浄剤は、ポリソルベート（例えばポリソルベート20、80など）またはポロキサマー（例えばポロキサマー188）のような非イオン洗浄剤を含む。加えられる洗浄剤の量は、それが、製剤化された抗体の凝集を低下させ、および／または製剤中の粒子の形成を最小限にし、および／または吸着を低下させるように加えられる。本発明の好ましい実施形態において、製剤は、ポリソルベートである界面活性剤を含む。本発明の別の好ましい実施形態において、製剤は、洗浄剤ポリソルベート80またはTween 80を含有する。Tween 80は、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエートを示すために用いられる用語である（Fiedler, Lexikon der Hifsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 第4版、1996年を参照されたい）。好ましい一実施形態において、製剤は、0.001から約0.1%の間のポリソルベート80または約0.005と0.05%の間のポリソルベート80、例えば約0.001

40

50

、約 0.005、約 0.01、約 0.05 もしくは約 0.1% のポリソルベート 80 を含有する。好ましい実施形態において、約 0.01% のポリソルベート 80 が、本発明の製剤中に見出される。

【0327】

本発明の好ましい実施形態において、製剤は、以下の表 1 に示される成分を含有する容器内の 1.0 mL の溶液である。別の実施形態において、製剤は、容器内の 0.8 mL の溶液である。

【0328】

【表 2】

表 1：注射用の J695 製剤の 1.0 mL 溶液¹⁾

10

成分名	量	機能
有効成分：		
抗体 (J695) ²⁾	50.0 または 100.0 mg	有効成分
賦形剤：		
マニトール	40 mg	等張剤
ポリソルベート 80	0.10 mg	洗浄剤／界面活性剤
ヒスチジン	1.55 mg	緩衝液
メチオニン	1.49 mg	安定化剤
注射用の水	1 mL まで	溶媒
塩酸	q. s.	6.0 への pH の調整

20

¹⁾ 溶液の密度：1.0398 g/mL

²⁾ 濃縮物として使用

【0329】

一実施形態において、製剤は、U. S. 2010/0172862 A1 として公開された米国出願第 12/625,057 号（その内容全体が、参照により本明細書に明示的に組み込まれている）に記載される製剤である。

【0330】

一実施形態において、製剤は、上記の剤（すなわち抗体、ポリオール、界面活性剤、安定化剤および緩衝液）を含有し、ベンジルアルコール、フェノール、m-クレゾール、クロロブタノールおよびベンゼトニウム Cl のような 1 以上の防腐剤を本質的に含まない。別の実施形態において、防腐剤は、製剤が多重投薬製剤である場合は特に製剤に含まれることがある。Remington's Pharmaceutical Science 第 16 版、Osol, A. 編（1980）に記載されるもののような 1 以上の他の医薬として許容される担体、賦形剤または安定化剤は、それらが製剤の所望の特徴に著しく有害に影響しないことを条件として、製剤中に含まれることがある。許容される担体、賦形剤または安定化剤は、採用される用量および濃度にて受容者に非毒性であり、追加の緩衝剤；共溶媒；アスコルビン酸のような抗酸化剤；EDTA のようなキレート化剤；金属錯体（例えば Zn-タンパク質錯体）；ポリエステルのような生分解性ポリマー；および／またはナトリウムのような塩形成性対イオンを含む。

30

40

【0331】

一実施形態において、本発明の製剤は、当該分野で認められている製剤と比較して、改善された特性を有する。例えば、本発明の製剤は、当該分野で認識されている製剤と比較して、改善された保存寿命および／または安定性を有する。一実施形態において、本発明の製剤は、例えば液体の状態または固体の状態で少なくとも 18 ヶ月の保存寿命を有する。別の実施形態において、本発明の製剤は、例えば液体の状態または固体の状態で少なくとも 24 ヶ月の保存寿命を有する。好ましい実施形態において、本発明の製剤は、2-8℃の温度にて少なくとも 24 ヶ月の保存寿命を有する。好ましい実施形態において、本発明の製剤は、約 -20 と -80℃の間の温度にて少なくとも 18 ヶ月または少なくとも 24 ヶ月の保存寿命を有する。別の実施形態において、本発明の製剤は、製剤の少なくとも

50

5回の凍結／融解サイクルの後に安定性を維持する。好ましい態様において、本発明の製剤は、例えば、少なくともラムダ軽鎖の一部を含む抗体、例えばJ695を含み、該製剤は、当該分野で認識されている製剤と比較して、ラムダ軽鎖の断片化に対する耐性が増進され、例えばラムダ軽鎖の切断が低下している。

【0332】

一実施形態において、本発明の製剤は、金属を実質的に含まない。一実施形態において、本発明の製剤は、Fe²⁺、Fe³⁺、Ca²⁺およびCu¹⁺からなる群より選択される金属を実質的に含まない。一実施形態において、本発明の製剤は、ヒスチジンの存在下でラムダ鎖の切断を低下または妨げるのに十分に少量の金属を含み、例えば金属は、約5,060ppb未満、約1,060ppb未満、約560ppb未満、約500ppb未満、約450ppb未満、約400ppb未満、約350ppb未満、約310ppb未満、約300ppb未満、約250ppb未満、約200ppb未満、約160ppb未満、約150ppb未満、約140ppb未満、約130ppb未満、約120ppb未満、約110ppb未満、約100ppb未満、約90ppb未満、約80ppb未満、約70ppb未満、約60ppb未満、約50ppb未満、約40ppb未満、約30ppb未満、約20ppb未満、約10ppb未満または約1ppb未満の濃度で存在する。一実施形態において、金属は、約160ppb未満の濃度で存在する。一実施形態において、金属は、約110ppb未満の濃度で存在する。一実施形態において、金属は、約70ppb未満の濃度、例えば約60ppbの濃度で存在する。上記の濃度の中間の最大濃度、例えば約65ppb未満も、本発明の一部であると意図される。さらに、上記の値のいずれかの組み合わせを上限および／または下限として用いる値の範囲、例えば約50ppbと約70ppbの間の濃度も、含まれることが意図される。

【0333】

一実施形態において、本発明の製剤は、ろ過、緩衝液交換、クロマトグラフィーまたは樹脂交換のような金属を除去する少なくとも1つの手順に供した後に、金属を実質的に含まない。本発明の製剤から金属を除去するために有用な手順は、当業者に知られており、本明細書にさらに記載される。一実施形態において、本発明の製剤は、例えば分子がヒンジ領域内で切断されないまたは金属キレート化剤の非存在下で観察される切断のレベル未満のレベルにてヒンジ領域内で切断されるように金属キレート化剤を含む。本発明の製剤において、金属キレート化剤は、例えば、シデロホア、カリキセレン(calexenes)、アミノポリカルボン酸、ヒドロキシアミノカルボン酸、N-置換グリシン、2-(2-アミノ-2-オキソエチル)アミノエタンスルホン酸(BES)、二座、三座または六座鉄キレート化剤、銅キレート化剤ならびにそれらの誘導体、類似体および組み合わせであり得る。本発明の製剤中で有用な金属キレート化剤は、当業者に知られており、以下にさらに記載される。

【0334】

本発明の製剤中で有用な具体的なシデロホアは、それらに限定されないが、エアロバクチン、アグロバクチン、アゾトバクチン、バシリバクチン、N-(5-C3-L(5アミノペンチル)ヒドロキシカルバモイル)-プロピオンアミド)ペンチル)-3-(5-(N-ヒドロキシアセトアミド)ペンチル)カルバモイル)-プロピオンヒドロキサム酸(デフェロキサミン、デスフェリオキサミンまたはDFOもしくはDEF)、デスフェリチオシン、エンテロバクチン、エリスロバクチン、フェリクロム、フェリオキサミンB、フェリオキサミンE、フルビアバクチン、フサリニンC、マイコバクチン、パラバクチン、シュードバクチン、ビブリオバクチン、ブルニバクチン、エルシニアバクチン、オルニバクチンならびにそれらの誘導体、類似体および組み合わせを含む。

【0335】

本発明の製剤中で有用なアミノポリカルボン酸は、それらに限定されないが、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ニトリロ酢酸(NTA)、トランス-ジアミノシクロヘキサン四酢酸(DCTA)、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、N-2-アセトアミド-2-イミノ二酢酸(ADA)、アスパラギン酸、ビス(アミノエチル)グリコール

エーテルN, N, N' N' -四酢酸 (EGTA)、グルタミン酸およびN, N' -ビス (2-ヒドロキシベンジル) エチレンジアミン-N, N' -二酢酸 (HBED) ならびにそれらの誘導体、類似体および組み合わせを含む。

【0336】

本発明の製剤中で有用なヒドロキシアミノカルボン酸は、それらに限定されないが、N-ヒドロキシエチルイミノ二酢酸 (HIMDA)、N, N-ビスヒドロキシエチルグリシン (ビシン) およびN- (トリスヒドロキシメチルメチル) グリシン (トリシン) ならびにそれらの誘導体、類似体および組み合わせを含む。N-置換グリシン、例えばグリシルグリシンならびにそれらの誘導体、類似体および組み合わせも、本発明の製剤中で金属キレート化剤として有用である。金属キレート化剤2- (2-アミノ-2-オキソエチル) アミノエタンスルホン酸 (BES) ならびにそれらの誘導体、類似体および組み合わせも用いることができる。

10

【0337】

本発明の製剤中で有用な具体的なカリックスアレンは、それらに限定されないが、フェノールおよびアルデヒドのヒドロキシアルキル化生成物に基づく大環状または環状オリゴマーならびにそれらの誘導体、類似体および組み合わせを含む。本発明において有用な具体的な銅キレート化剤は、トリエチレンテトラミン (トリエンチン)、エトラエチレンペンタミン (etraethylenepentamine)、D-ペニシラミン、エチレンジアミン、ビスピリジン、フェナントロリン、バトフェナントロリン、ネオクプロイン、バトクプロインスルホン酸塩、クプリゾン、シス, シス-1, 3, 5, -トリアミノシクロヘキサン (TACH)、タクビルならびにそれらの誘導体、類似体および組み合わせを含む。

20

【0338】

本発明の製剤中に採用できる追加の金属キレート化剤は、ヒドロキシピリジン-誘導体、ヒドラゾン-誘導体およびヒドロキシルフェニル-誘導体またはニコチニル-誘導体、例えば1, 2-ジメチル-3-ヒドロキシピリジン-4-オン (デフェリブロン、DFP またはフェリブロックス) ; 2-デオキシ-2- (N-カルバモイルメチル- [N'-2'-メチル-3'-ヒドロキシピリジン-4'-オン]) -D-グルコピラノース (フェラレックス-G)、ピリドキサルイソニコチニルヒドラゾン (PIH) ; 4, 5-ジヒドロ-2- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) -4-メチルチアゾール-4-カルボン酸 (GT56-252)、4- [3, 5-ビス (2-ヒドロキシフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル] 安息香酸 (ICL-670) ; N, N'-ビス (o-ヒドロキシベンジル) エチレンジアミン-N, N'-二酢酸 (HBED)、5-クロロ-7-ヨードキノリン-8-オール (クリオキノール) ならびにそれらの誘導体、類似体および組み合わせを含む。

30

【0339】

上記の金属キレート化剤のいずれかの2つ以上の組み合わせを、本発明の製剤中で組み合わせて用いることができることが認識される。例えば、本発明の具体的な実施形態において、製剤は、DTPAおよびDEFの組み合わせを含む。別の実施形態において、製剤は、EDTA、EGTAおよびDEFの組み合わせを含む。

40

【0340】

製剤中に存在する抗体の量は、例えば、所望の投薬容量と投与の形態 (複数可) を考慮することにより決定される。本発明の一実施形態において、製剤中の抗体の濃度は、液体製剤1mlあたり約0.1と約250mgの間の抗体である。本発明の一実施形態において、製剤中の抗体の濃度は、液体製剤1mlあたり約1から約200mgの間の抗体である。様々な実施形態において、製剤中の抗体の濃度は、1mlあたり約30から約140mgの間、約40から約120mg/mlの間、約50から約110mg/mlの間または約60から約100mg/mlの間である。製剤は、15mg/mlを超える多量の抗体用量に特に適切である。様々な実施形態において、製剤中の抗体の濃度は、約1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130

50

、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240または250mg/mlである。好ましい実施形態において、抗体の濃度は、50mg/mlである。別の好ましい実施形態において、抗体の濃度は、100mg/mlである。好ましい実施形態において、抗体の濃度は、少なくとも約100mg/ml、少なくとも約110mg/mlまたは少なくとも約120mg/mlである。

【0341】

本発明の様々な実施形態において、製剤中の抗体の濃度は、約0.1-250mg/ml、0.5-220mg/ml、1-210mg/ml、約5-200mg/ml、約10-195mg/ml、約15-190mg/ml、約20-185mg/ml、約25-180mg/ml、約30-175mg/ml、約35-170mg/ml、約40-165mg/ml、約45-160mg/ml、約50-155mg/ml、約55-150mg/ml、約60-145mg/ml、約65-140mg/ml、約70-135mg/ml、約75-130mg/ml、約80-125mg/ml、約85-120mg/ml、約90-115mg/ml、約95-110mg/ml、約95-105mg/mlまたは約100mg/mlである。上記の濃度の中間の範囲、例えば約31-174mg/mlも、本発明の一部であると意図される。例えば、上記の値のいずれかの組み合わせを上限および/または下限として用いる値の範囲は、含まれると意図される。

【0342】

一つにおいて、製剤は、有効成分である抗体の注射あたり40mg、50mg、80mg、100mgまたは200mgの有効用量を提供する。別の実施形態において、製剤は、約0.1から250mgまでの抗体の範囲の有効用量を提供する。所望であれば、医薬製剤の有効1日用量は、1日を通して適当な間隔で別々に投与される2、3、4、5、6またはそれより多い部分用量として、場合によって単位剤形で投与してよい。本発明の実施形態において、製剤中の抗体の用量は、約1から約200mgの間である。ある実施形態において、製剤中の抗体の用量は、約30と約140mgの間、約40と約120mgの間、約50と約110mgの間、約60と約100mgの間または約70と約90mgの間である。一実施形態において、医薬組成物は、約100から約200mgの用量で抗体を含む。さらなる実施形態において、組成物は、約1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240または250mgで抗体を含む。

【0343】

上記の用量の中間の範囲、例えば約2-139mgも、本発明の一部であると意図される。例えば、上記の値のいずれかの組み合わせを上限および/または下限として用いる値の範囲は、含まれると意図される。

【0344】

本発明の組成物は、様々な形態であり得る。これらには、例えば、液体溶液（例えば、注射可能および注入可能な溶液）、分散液または懸濁液、錠剤、丸薬、粉末、リボソームおよび坐剤などの液体、半固体および固体剤形が含まれる。好ましい形態は、予定される投与の様式および治療用途に依存する。典型的な好ましい組成物は、他の抗体を用いたヒトの受動免疫のために使用される組成物と同様の組成物など、注射可能溶液または注入可能溶液の形態である。投与の好ましい様式は、非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内）である。好ましい実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、皮下注射によって投与される。

【0345】

治療組成物は、典型的には、製造および保存の条件下で、無菌および安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散液、リボソームまたは高薬物濃度に適したその他の秩序化された構造として製剤化することが可能である。無菌注射可能溶液は、上に列記されている成分の1つまたは組み合わせを加えた適切な溶媒中に、必要な量で活性化化合物（すなわち、抗体またはその抗体部分）を取り込ませ、必要に応じて、その

後、ろ過された滅菌によって調製することが可能である。一般に、分散液は、塩基性分散溶媒および上に列記されたものから得られる必要なその他の成分を含有する無菌ビヒクル中に活性化化合物を取り込ませることによって調製される。無菌注射可能溶液の調製のための無菌凍結乾燥粉末の場合には、調製の好ましい方法は、予め滅菌ろ過されたその溶液から、あらゆる追加の所望される成分を加えた活性成分の粉末を与える真空乾燥および噴霧乾燥である。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングを使用することによって、分散液の場合に必要な粒径を維持することによって、および界面活性剤を使用することによって維持することができる。注射可能組成物の延長された吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物中に含めることによって実現することができる。

10

【0346】

多くの治療用途において、好ましい投与経路／様式は皮下注射、静脈内注射または注入であるが、本発明の抗体および抗体部分は、本分野で公知の様々な方法によって投与することが可能である。当業者によって理解されるように、投与の経路および／または様式は、所望される結果に応じて変動する。ある種の実施形態において、活性化化合物は、インプラント、経皮パッチおよび微小封入された送達系を含む徐放製剤など、迅速な放出に対して化合物を保護する担体とともに調製され得る。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの生物分解可能な生体適合性ポリマーを使用することが可能である。このような製剤の多くの調製方法には、特許が付与されており、または、一般に当業者に公知である。例えば、「Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978」を参照されたい。

20

【0347】

ある種の実施形態において、本発明の抗体または抗体部分は、例えば、不活性希釈剤または同化可能な食用担体とともに、経口投与され得る。また、化合物（および、所望であれば、その他の成分）は、硬もしくは軟殻ゼラチンカプセル中に封入され、錠剤へと圧縮され、または対象の食事中に直接取り込ませ得る。経口治療的投与の場合、化合物は、賦形剤とともに取り込ませることができ、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェハースなどの形態で使用し得る。非経口投与以外によって本発明の化合物を投与するために、その不活化を妨げるための物質で化合物を被覆し、またはその不活化を妨げるための物質とともに化合物を同時投与することが必要であり得る。

30

【0348】

補助的活性化化合物も、組成物中に取り込ませることが可能である。ある実施形態において、本発明の抗体または抗体部分は、IL-12活性が有害である疾患を治療するのに有用である、1つまたはそれ以上のさらなる治療剤とともに共製剤化され、および／または同時投与される。例えば、本発明の抗hIL-12抗体または抗体部分は、他の錠剤を結合する1つまたはそれ以上のさらなる抗体（例えば、他のサイトカインを結合する抗体または細胞表面分子を結合する抗体）とともに共製剤化され、および／または同時投与され得る。さらに、本発明の1つまたはそれ以上の抗体は、先述の治療剤の2つまたはそれ以上と組み合わせて使用され得る。このような組み合わせ療法は、投与される治療剤のより低い用量を有利に使用し得るので、様々な単独療法に伴って生じ得る毒性または合併症が回避される。組み合わせ療法の一部として本発明の抗体が使用される場合、抗体のみが対象に投与される場合と比べて、抗体のより低用量が望ましい場合があり得ることが当業者に理解される（例えば、組み合わせ療法の使用を通じて、相乗的な治療効果が達成され得、次いで、所望の治療効果を達成するために抗体のより低用量の使用を可能とする。）。

40

【0349】

インターロイキン12は、免疫および炎症性要素を伴う様々な疾患と関連する病変において重要な役割を果たしている。これらの疾病には、関節リウマチ、骨関節炎、若年性慢

50

性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、脊椎関節症、全身性紅斑性狼瘡、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インシュリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー性疾患、乾癬、皮膚炎、強皮症、アトピー性皮膚炎、移植片対宿主病、臓器移植拒絶、臓器移植に伴う急性または慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム性動脈硬化症、播種性血管内凝固、川崎病、バセドウ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ウェゲナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェーライン紫斑病、腎臓の顕微鏡的脈管炎、慢性活動性肝炎、ブドウ膜炎、敗血性ショック、毒物ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染性疾患、寄生虫症、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、心不全、心筋梗塞、アジソン病、孤発性多内分泌腺機能低下症候群 I 型および多内分泌腺機能低下症候群 II 型、シュミット症候群、成人（急性）呼吸窮迫症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節症、関節症、ライター病、乾癬性関節症、潰瘍性大腸炎性関節症、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニアおよびサルモネラ関連関節症、脊椎関節症（spondyloarthritis）、アテローム性疾患／アテローム性動脈硬化症、アトピー性アレルギー、自己免疫性水疱症、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状 IgA 病、自己免疫性溶血性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋痛性脳炎／ロイヤルフリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞動脈炎、原発性硬化性肝炎、突発性自己免疫性肝炎、後天性免疫不全症候群、後天性免疫不全症関連疾患、C 型肝炎、一般的な可変免疫不全症（common varied immunodeficiency）（一般的な可変低ガンマグロブリン血症）、拡張型心筋症、女性不妊、卵巣障害、早発閉経、線維性肺疾患、突発性線維化性肺炎、炎症後間質性肺疾患、間質性肺炎、結合組織病関連間質性肺疾患、混合性結合組織病関連肺疾患、全身性硬化症関連間質性肺疾患、関節リウマチ関連間質性肺疾患、全身性紅斑性狼瘡関連肺疾患、皮膚筋炎／多発性筋炎関連肺疾患、シェーグレン病関連肺疾患、強直性脊椎炎関連肺疾患、脈管性びまん性肺疾患、ヘモシデリン沈着症関連肺疾患、薬物誘導性間質性肺疾患、放射線線維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間質性肺疾患、通風性関節炎、自己免疫性肝炎、1 型自己免疫性肝炎（古典的自己免疫性またはルポイド肝炎）、2 型自己免疫性肝炎（抗 LKM 抗体肝炎）、自己免疫媒介性低血糖、黒色表皮腫を伴う B 型インシュリン抵抗性、副甲状腺機能低下症、臓器移植に関連する急性免疫疾患、臓器移植に関連する慢性免疫疾患、骨関節炎、原発性硬化性胆管炎、突発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、特定不能な腎疾患、糸球体腎炎、腎臓の顕微鏡的脈管炎（vasculitis）、ライム病、円板状エリテマトーデス、突発性または特定不能な男性不妊、精子自己免疫、多発性硬化症（全てのサブタイプ）、インシュリン依存性糖尿病、交感性眼炎、結合組織病に続発する肺高血圧症、グッドパスチャー症候群、結節性多発性動脈炎の肺症状、急性リウマチ熱、リウマチ性脊椎炎、スティル病、全身性硬化症、高安病／動脈炎、自己免疫性血小板減少症、突発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺疾患、甲状腺機能亢進症、甲状腺腫性自己免疫性甲状腺機能低下症（橋本病）、萎縮性自己免疫甲状腺機能低下症、原発性粘液性水腫、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性脈管炎および白斑が含まれるが、これらに限定されない。本発明のヒト抗体および抗体部分は、リウマチ性脊椎炎、アレルギー、自己免疫性糖尿病、自己免疫性ブドウ膜炎など、自己免疫疾患、特に、炎症を伴う自己免疫疾患を治療するために使用することができる。

【0350】

好ましくは、本発明の抗体またはその抗原結合部分は、第 V I I 節により詳しく記載されているように、関節リウマチ、クローン病、多発性硬化症、インシュリン依存性糖尿病および乾癬を治療するために使用される。

【0351】

本発明のヒト抗体または抗体部分は、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療において有用な 1 つまたはそれ以上のさらなる治療剤とともに投与することもできる。

【0352】

本発明の抗体またはその抗原結合部分は、このような疾病を治療するために、単独でま

たは組み合わせて使用することができる。本発明の I L - 1 2 抗体またはその抗原結合部分は、単独で、または追加の因子、例えば治療剤と組み合わせて使用することが可能であり、追加の因子は、その意図される目的に対して、当業者によって選択されることを理解すべきである。例えば、追加の因子は、本発明の抗体によって治療されている疾病または症状を治療するのに有用であると本分野で認識されている治療剤であり得る。追加の因子は、治療用組成物に有益な属性を付与する因子、例えば、組成物に粘性をもたらす因子とすることも可能である。

【0353】

本発明に含まれるべき組み合わせは、それらの意図される目的に対して有用な組み合わせであることをさらに理解すべきである。以下に記されている因子は、例示を目的とするものであって、限定を意図するものではない。本発明の一部である組み合わせは、本発明の抗体および以下のリストから選択される少なくとも1つの追加の因子であり得る。当該組み合わせにおいて、形成された組成物がその意図される機能を発揮することが可能であれば、組み合わせは、2以上の追加の因子、例えば、2または3個の追加の因子を含むこともできる。さらに、I L - 1 2 抗体と組み合わせて使用される本明細書中に記載されている追加の因子は、これらが治療のために原因とされる疾患に限定されない。

【0354】

好ましい組み合わせは、N S A I Dとも称される非ステロイド性抗炎症薬（イブプロフェンのような薬物が含まれる。）である。他の好ましい組み合わせは、プレドニソロンなどのコルチコステロイドである。ステロイド使用の周知の副作用は、本発明の抗 I L - 1 2 抗体と組み合わせて患者を治療するときに必要とされるステロイド用量を徐々に減らすことによって、低減することが可能であり、または除去することさえ可能である。本発明の抗体または抗体部分とともに組み合わせることが可能な関節リウマチに対する治療剤の非限定的な例には、以下のもの：サイトカイン抑制性抗炎症薬（C S A I D）；他のヒトサイトカインまたは成長因子（例えば、T N F（アダリムマブ／H U M I R Aを含む。）、L T、I L - 1、I L - 2、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 1 5、I L - 1 6、I L - 1 8、E M A P - I I、G M - C S F、F G FおよびP D G F）に対する抗体またはこれらのアンタゴニストが含まれる。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、C D 2、C D 3、C D 4、C D 8、C D 2 5、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 4 5、C D 6 9、C D 8 0（B 7. 1）、C D 8 6（B 7. 2）、C D 9 0またはC D 1 5 4を含むこれらのリガンド（g p 3 9またはC D 4 0 L）などの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせることが可能である。

【0355】

治療剤の好ましい組み合わせは、異なる点で、自己免疫およびこれに続く炎症カスケードを妨害し得る。好ましい例には、キメラヒト化またはヒト T N F 抗体、D 2 E 7、（1996年2月9日に出願された米国出願番号08／599, 226号）、c A 2（R e m i c a d eTM）、C D P 5 7 1、抗 T N F 抗体断片（例えば、C D P 8 7 0）および可溶性 p 5 5 または p 7 5 T N F 受容体、これらの誘導体、p 7 5 T N F R I g G（E n b r e lTM）または p 5 5 T N F R I g G（L e n e r c e p t）、可溶性 I L - 1 3 受容体（s I L - 1 3）および T N F α 変換酵素（T A C E）阻害剤などのような T N F アンタゴニストが含まれる。同様に I L - 1 阻害剤（V x 7 4 0 または I L - 1 R A などのインターロイキン-1 変換酵素阻害剤）は、同じ理由のために有効であり得る。他の好ましい組み合わせには、インターロイキン 1 1、抗 P 7 s および p - セレクチン糖タンパク質リガンド（P S G L）が含まれる。さらに別の好ましい組み合わせは、I L - 1 2 機能と平行して、I L - 1 2 機能に依存して、または I L - 1 2 と協調して作用し得る自己免疫応答の他の中心的プレーヤーである。特に好ましいのは、I L - 1 8 抗体または可溶性 I L - 1 8 受容体または I L - 1 8 結合タンパク質などの I L - 1 8 アンタゴニストである。I L - 1 2 および I L - 1 8 は、重複しているが、異なる機能を有しており、両者に対するアンタゴニストの組み合わせは、最も有効であり得ることが示されている。さらに別の好ましい組み合わせは、非枯渇抗 C D 4 阻害剤である。さらに別の好ましい組み合わ

せには、抗体、可溶性受容体または拮抗性リガンドを含む、共同刺激経路CD80（B7．1）またはCD86（B7．2）のアンタゴニストが含まれる。

【0356】

本発明の抗IL-12抗体またはその抗原結合部分は、メトトレキサート、6-MP、アザチオプリン、スルファサラジン、メサラジン、オルサラジン、クロロキニン／ヒドロキシクロロキン、ペニシラミン、アウロチオマラート（筋肉内および経口）、アザチオプリン、コルヒチン（*c o c h i c i n e*）、コルチコステロイド（経口、吸入および局所注射）、 β -2アドレナリン受容体アゴニスト（サルブタモール、テルブタリン、サルメテラル）、キササンチン（テオフィリン、アミノフィリン）、クロモグリカート、ネドクロミル、ケトチフェン、イプラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノラート・モフェチル、レフルノミド、NSAID、例えば、イブプロフェン、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシンアゴニスト、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン系薬物、TNF α またはIL-1などの炎症促進性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する因子（例えば、IRAK、NIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤）、IL-1 β 変換酵素阻害剤（例えば、Vx740）、抗P7、p-セレクチン糖タンパク質リガンド（PSGL）、TNF α 変換酵素（TACE）阻害剤、キナーゼ阻害剤などのT細胞シグナル伝達阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびその誘導体（例えば、可溶性p55またはp75TNF受容体および誘導体p75TNFRlgG（*E n b r e l^{T M}*）およびp55TNFRlgG（*L e n e r c e p t*）、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、可溶性IL-13受容体（sIL-13））ならびに炎症抑制性サイトカイン（例えば、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13およびTGF β ）などの因子とも組み合わせられ得る。好ましい組み合わせには、メトトレキサートまたはレフルノミドが含まれ、中等度または重度の関節リウマチの症例では、シクロスポリンが含まれる。

【0357】

抗IL-12抗体または抗体部分とともに組み合わせることが可能な炎症性腸疾患に対する治療剤の非限定的な例には、以下のもの：ブデノシド；上皮成長因子；コルチコステロイド；シクロスポリン；スルファサラジン；アミノサリチラート；6-メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リボキシゲナーゼ阻害剤；メサラミン；オルサラジン；バルサラジド；抗酸化剤；トロンボキササン阻害剤；IL-1受容体アンタゴニスト；抗IL-1 β モノクローナル抗体；抗IL-6モノクローナル抗体；成長因子；エラスターゼ阻害剤；ピリジニルイミダゾール化合物；他のヒトサイトカインまたは成長因子（例えば、TNF（アダリムマブ／HUMIRAを含む。）、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-I I、GM-CSF、FGFおよびPDGF）が含まれる。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90またはこれらのリガンドなどの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせることが可能である。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、メトトレキサート、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノラート・モフェチル、レフルノミド、NSAID、例えば、イブプロフェン、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシンアゴニスト、抗血栓剤、補体阻害剤、アドレナリン系薬物、TNF α またはIL-1などの炎症促進性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する因子（例えば、IRAK、NIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤）、IL-1 β 変換酵素阻害剤（例えば、Vx740）、抗P7、p-セレクチン糖タンパク質リガンド（PSGL）、TNF α 変換酵素阻害剤、キナーゼ阻害剤などのT細胞シグナル伝達阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびその誘導体（例えば、可溶性p55またはp75TNF受容体、

s I L-1 R I、s I L-1 R I I、s I L-6 R、可溶性 I L-1 3 受容体 (s I L-1 3)) および炎症抑制性サイトカイン (例えば、I L-4、I L-1 0、I L-1 1、I L-1 3 および T G F β) などの因子とも組み合わせられ得る。

【0358】

抗体または抗原結合部分を組み合わせることが可能な、クローン病に対する治療剤の好ましい例には、以下のもの：T N F アンタゴニスト、例えば、抗 T N F 抗体、D 2 E 7 (アダリムマブ/H U M I R A)、c A 2 (R e m i c a d e^{T M})、C D P 5 7 1、抗 T N F 抗体断片 (例えば、C D P 7 8 0)、T N F R-I g 構築物 (p 7 5 T N F R I g G (E n b r e l^{T M}) および p 5 5 T N F R I g G (L e n e r c e p t))、抗 p 7、p-セレクチン糖タンパク質リガンド (P S G L)、可溶性 I L-1 3 受容体 (s I L-1 3) および P D E 4 阻害剤が含まれる。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、コルチコステロイド、例えば、ブデノシドおよびデキサメタゾンと組み合わせることが可能である。抗体は、スルファサラジン、5-アミノサリチル酸およびオルサラジンなどの因子と、ならびに I L-1 などの炎症促進性サイトカインの合成または作用を妨害する因子 (例えば、I L-1 β 変換酵素阻害剤 (例えば、V x 7 4 0) および I L-1 r a と組み合わせられ得る。抗体またはその抗原結合部分は、T 細胞シグナル伝達阻害剤、例えば、チロシンキナーゼ阻害剤 6-メルカプトプリンとともに使用され得る。抗体またはその抗原結合部分は、I L-1 1 と組み合わせることが可能である。

【0359】

抗体または抗体部分と組み合わせることが可能な、多発性硬化症のための治療剤の非限定的な例には、以下のもの：コルチコステロイド；プレドニゾロン；メチルプレドニゾロン；アザチオプリン；シクロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキサート；4-アミノピリジン；チザニジン；インターフェロン- β 1 a (A v o n e x ; B i o g e n) ；インターフェロン- β 1 b (B e t a s e r o n ; C h i r o n / B e r l e x) ；コポリマー 1 (C o p - 1 ; C o p a x o n e ; T e v a P h a r m a c e u t i c a l I n d u s t r i e s , I n c .) ；高圧酸素；静脈内免疫グロブリン；クラブリピン；他のヒトサイトカインまたは成長因子 (例えば、T N F、L T、I L-1、I L-2、I L-6、I L-7、I L-8、I L-1 5、I L-1 6、I L-1 8、E M A P-I I、G M-C S F、F G F および P D G F) に対する抗体またはこれらのアンタゴニストが含まれる。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、C D 2、C D 3、C D 4、C D 8、C D 2 5、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 4 5、C D 6 9、C D 8 0、C D 8 6、C D 9 0 またはこれらのリガンドなどの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせることが可能である。本発明の抗体またはその抗原結合部分は、メトトレキサート、シクロスポリン、F K 5 0 6、ラパマイシン、ミコフェノラート・モフェチル、レフルノミド、N S A I D、例えば、イブプロフェン、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシンアゴニスト、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン系薬物、T N F α または I L-1 などの炎症促進性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する因子 (例えば、I R A K、N I K、I K K、p 3 8 または M A P キナーゼ阻害剤)、I L-1 β 変換酵素阻害剤 (例えば、V x 7 4 0)、抗 P 7、p-セレクチン糖タンパク質リガンド (P S G L)、T A C E 阻害剤、キナーゼ阻害剤などの T 細胞シグナル伝達阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびその誘導体 (例えば、可溶性 p 5 5 または p 7 5 T N F 受容体、s I L-1 R I、s I L-1 R I I、s I L-6 R、可溶性 I L-1 3 受容体 (s I L-1 3)) および炎症抑制性サイトカイン (例えば、I L-4、I L-1 0、I L-1 3 および T G F β) などの因子とも組み合わせられ得る。

【0360】

抗体またはその抗原結合部分を組み合わせることが可能な、多発性硬化症のための治療剤の好ましい例には、インターフェロン- β 、例えば、I F N β 1 a および I F N 1 b ；コパキソン、コルチコステロイド、I L-1 阻害剤、T N F 阻害剤ならびに C D 4 0 リガ

10

20

30

40

50

ンドおよびCD80に対する抗体が含まれる。

【0361】

抗体、抗体部分は、皮膚症状を治療するための他の因子と組み合わせて使用され得る。例えば、本発明の抗体、抗体部分または他のIL-12阻害剤は、PUVA治療と組み合わせられる。PUVAは、多くの異なる皮膚症状を治療するために使用される、ソラーレン(P)と長波長紫外線照射(UVA)の組み合わせである。本発明の抗体、抗体部分または他のIL-12阻害剤は、ピメクロリムスと組み合わせることもできる。別の実施形態において、本発明の抗体は、乾癬を治療するために使用され、抗体は、タクロリムスと組み合わせて投与される。さらなる実施形態において、タクロリムスとIL-12阻害剤は、メトトレキサートおよび／またはシクロスポリンと組み合わせて投与される。さらに別の実施形態において、本発明のIL-12阻害剤は、乾癬を治療するためのエキシマレーザー治療とともに投与される。

10

【0362】

本発明の医薬組成物は、本発明の抗体または抗体部分の「治療的有效量」または「予防的有效量」が含まれ得る。「治療的有效量」は、所望の治療的結果を達成するために必要な用量で、および所望の治療的結果を達成するために必要な期間にわたって有効な量を表す。抗体または抗体部分の治療的有效量は、病状、年齢、性別および個体の体重ならびに抗体または抗体部分が、個体内で所望の応答を惹起する能力などの因子に従って変動し得る。治療的有效量は、治療的に有益な効果が抗体または抗体部分のあらゆる毒性効果または有害効果を上回る量でもある。「予防的有效量」は、所望の予防的結果を達成するために必要な用量で、および所望の予防的結果を達成するために必要な期間にわたって有効な量を表す。疾病のより初期段階の前にまたは疾病のより初期段階において、予防的投薬が対象に使用されるので、通例、予防的有效量は、治療的有效量を下回る。

20

【0363】

投薬計画は、最適な所望の応答（例えば、治療的応答または予防的応答）を与えるように調整され得る。例えば、単一のボラスを投与することができ、複数の分割された用量を経時的に投与することができ、または、治療状況の緊急性によって示されるように、用量を比例的に減少もしくは増加させ得る。

【0364】

投与の容易さおよび用量の均一性のために、投薬単位形態で非経口組成物を製剤化することが特に有利である。本明細書において使用される投薬単位形態は、治療されるべき哺乳動物対象に対する統一された投薬として適した、物理的に分離された単位を表し、各単位は、必要とされる医薬担体とともに、所望される治療効果を生じるように計算された活性化合物の所定量を含有する。本発明の投薬単位形態に対する規格は、(a) 活性化合物の特有の特徴および達成されるべき具体的な治療効果または予防効果ならびに(b) 個体における過敏症の治療用のこのような活性化合物を配合する分野に固有の制約によって規定され、これらに直接依存する。

30

【0365】

乾癬の治療は、物質の単回用量（または合計で用量になる1より多い部分用量）を単一の周期性に従って投与することにより達成できる。

40

【0366】

一実施形態において、対象における乾癬を治療するための方法は、対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、約4週間に1回の周期性に従って投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む。

【0367】

別の実施形態において、対象における乾癬を治療するための方法は、対象に、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、約12週間に1回の周期性に従って投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む。

50

【0368】

つまり、単一の周期性は、単一治療計画において採用してよい。代わりに、複数の周期性を、単一治療計画において採用してよい。例えば、第一の用量は、第一の周期性に従って投与してよく、次いで第一の用量または第二の用量は、第二の周期性に従って投与してよい。さらに、第二の周期性に従って投与される第一の用量または第二の用量は、場合によって、第三の周期性に従って投与される第一、第二または第三の用量が後に続いてよい。

【0369】

一実施形態において、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分は、対象に、第一の用量として周期性に従って投与され、対象に、第二の用量として同じ周期性にてさらに投与される。

10

【0370】

別の実施形態において、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分は、対象に、第一の用量として周期性に従って投与され、対象に、第二の用量として第二の周期性に従ってさらに投与される。

【0371】

一実施形態において、IL-12および／またはIL-23のp40サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分は、対象に、第一の用量として周期性に従って投与され、対象に、第二の用量として第二の周期性に従ってさらに投与され、対象に、第一、第二または第三の用量として第三の周期性に従ってさらに投与される。

20

【0372】

抗体またはその抗原結合部分の第一の用量は、少なくとも約100mgから約200mgであってよく、少なくとも約100mgでありまたは少なくとも約200mgである。抗体またはその抗原結合部分の第一の用量は、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mgまたは約200mgであってよい。一実施形態において、第一の用量は、約180-220mg、185-215mg、190-210mgまたは195-205mgである。一実施形態において、第一の用量は、200mgである。一実施形態において、第一の用量は、約80-120mg、85-115mg、90-110mgまたは95-105mgである。一実施形態において、第一の用量は、100mgである。上記の具体的な用量の中間の用量、例えば105mg、127mgなども本明細書に含まれることに注意するべきである。

30

【0373】

抗体またはその抗原結合部分の第二の用量は、抗体もしくはその抗原結合部分の第一の用量と同じであってよくまたは抗体もしくはその抗原結合部分の第一の用量と異なっていてよい。抗体またはその抗原結合部分の第二の用量は、少なくとも約100mgから約200mgであってよく、少なくとも約200mgでありまたは少なくとも約100mgである。代わりに、抗体またはその抗原結合部分の第二の用量は、抗体もしくはその抗原結合部分もしくはその抗原結合部分の第一の用量の約40-60%（例えば40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59または60%）、例えば約50%、または抗体もしくはその抗原結合部分の第一の用量の約190-210%（例えば190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210%）、例えば約200%である。抗体またはその抗原結合部分の第二の用量は、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mgまたは約200mgであってよい。一実施形態において、第二の用量は、約80-120mg、85-115mg、90-110mgまたは95-105mgである。一実施形態において、第二の用量は、100mgである。別の実施形態において、第二の用量は、約180-220mg、185-215mg、190-210

40

50

mg または 195 – 205 mg である。一実施形態において、第二の用量は、200 mg である。上記の具体的な用量の中間の用量、例えば 105 mg、127 mg など本明細書に含まれることに注意すべきである。

【0374】

抗体またはその抗原結合部分の投与の第一のおよび第二の周期性は、約 1 週間に 1 回、約 2 週間に 1 回、約 4 週間に 1 回であってよい。抗体またはその抗原結合部分の投与の第二の周期性は、約 30 – 200 日間に 1 回であってよい。

【0375】

第一の周期性の継続期間は、約 12 週間、約 8 週間、約 4 週間、約 2 週間または約 1 週間であってよい。

【0376】

第二の周期性の継続期間は、約 60 週間、約 44 週間、約 12 週間、約 4 週間、約 2 週間または約 1 週間であってよい。

【0377】

第三の周期性の継続期間は、例えば、約 4 週間、約 12 週間、約 24 週間、約 36 週間、約 48 週間または約 60 週間であってよい。

【0378】

つまり、一態様において、対象における乾癬を治療するための方法は、対象に、第一の用量の IL-12 および／または IL-23 の p40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分および第一の用量の約 40 – 60 % である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 12 週間に 1 回の周期性に従って投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む。

【0379】

別の態様において、対象における乾癬を治療するための方法は、対象に、第一の用量の IL-12 および／または IL-23 の p40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第一の周期性に従って投与し、第一の用量の約 40 – 60 % である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第二の周期性に従って投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む。

【0380】

別の態様において、対象における乾癬を治療するための方法は、対象に、第一の用量の IL-12 および／または IL-23 の p40 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第一の周期性に投与し、第一の用量の約 40 – 60 % である第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 4 週間に 1 回の第二の周期性に投与し、第二の用量の抗体またはその抗原結合部分を、約 12 週間に 1 回の第三の周期性に従って投与し、よって対象における乾癬を治療することを含む。

【0381】

一実施形態において、第二の用量は、対象に、乾癬のフレアの際に投与される。別の実施形態において、第二の用量は、対象に、乾癬のフレアの前に投与される。

【0382】

乾癬のフレアは、対象の乾癬面積および重度指数 (PASI)、例えば PASI 100 応答、PASI 90 応答、PASI 75 応答、PASI 50 応答、単一の身体領域、2つの身体領域、3つの身体領域もしくは4つの身体領域、例えば体幹、下肢、上肢もしくは頭部および頸部の PASI 応答を決定することにより監視できる。代わりに、乾癬のフレアは、対象の医師の全体的評価 (PGA) 評点を決定することにより監視できる。

【0383】

一実施形態において、対象は、治療に対する特定の応答を達成または維持する。一実施形態において、対象は、少なくとも PASI 50 応答を達成または維持する。一実施形態において、対象は、少なくとも PASI 75 応答を達成または維持する。一実施形態において、対象は、少なくとも PASI 90 応答を達成または維持する。一実施形態において、対象は、少なくとも PASI 100 応答を達成または維持する。一実施形態において、

10

20

30

40

50

P A S I 5 0、7 5、9 0または1 0 0 応答が、治療の後（例えば初期の治療、例えば0 週目の後）約（例えば少なくとも約）4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1または5 2 週目までに達成される。一実施形態において、P A S I 5 0、7 5、9 0または1 0 0 応答は、例えば第一の周期性での第一の用量の投与の後または第二の周期性での第一もしくは第二の用量の投与の後または第三の周期性に従う第一、第二もしくは第三の用量の投与の後に、約（例えば少なくとも約）4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、5 2 週間維持される。一実施形態において、P A S I 5 0、7 5、9 0または1 0 0 応答は、一旦達成されると、治療の期間中維持される。

10

【0 3 8 4】

一実施形態において、対象は、0 または1 のP G Aスコアを達成する。一実施形態において、0 または1 のP G Aスコアが、治療の後（例えば初期の治療、例えば0 週目の後）約（例えば少なくとも約）4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1または5 2 週目までに達成される。一実施形態において、0 または1 のP G Aスコアは、例えば第一の周期性での第一の用量の投与の後または第二の周期性での第一もしくは第二の用量の投与の後または第三の周期性に従う第一、第二もしくは第三の用量の投与の後に、約（例えば少なくとも約）4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、5 2 週間維持される。一実施形態において、0 または1 のP G Aスコアは、一旦達成されると、治療の期間を通じて維持される。

20

【0 3 8 5】

一実施形態において、対象は、0 のP G Aスコア、すなわち完全な解消を達成する。一実施形態において、0 のP G Aスコアは、治療の後（例えば初期の治療、例えば0 週目の後）約（例えば少なくとも約）4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1または5 2 週目までに達成される。一実施形態において、0 のP G Aスコアは、例えば第一の周期性での第一の用量の投与の後または第二の周期性での第一もしくは第二の用量の投与の後または第三の周期性に従う第一、第二もしくは第三の用量の投与の後に、約（例えば少なくとも約）4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、5 2 週間維持される。一実施形態において、0 のP G Aスコアは、一旦達成されると、治療の期間中維持される。

30

40

【0 3 8 6】

対象の集団における乾癬を治療するための方法は、集団内の各対象に、I L-1 2 および／またはI L-2 3 のp 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含んでよく、対象の集団の少なくとも6 0 %が、P A S I 7 5 応答を、例えば約1 2 週目までに達成する。

【0 3 8 7】

50

対象の集団における乾癬を治療するための方法は、集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含んでよく、対象の集団の少なくとも 2 5 % が、P A S I 9 0 応答を、例えば約 1 2 週目までに達成する。

【0 3 8 8】

対象の集団における乾癬を治療するための方法は、集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含んでよく、対象の集団の少なくとも 1 0 % が、P A S I 1 0 0 応答を、例えば約 1 2 週目までに達成する。

【0 3 8 9】

対照または対象の集団における乾癬を治療するための方法は、対象または集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含んでよく、対象または対象の集団のパーセンテージ（例えば対象の集団の少なくとも約 1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 % または 1 0 0 %）が、少なくとも P A S I 5 0 応答を、約 1 2、2 4、3 6、4 8、5 2 または 6 0 週目までに達成する。

【0 3 9 0】

対象または対象の集団における乾癬を治療するための方法は、対象または集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含んでよく、対象または対象の集団のパーセンテージ（例えば対象の集団の少なくとも約 1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 % または 1 0 0 %）が、少なくとも P A S I 7 5 応答を、約 1 2、2 4、3 6、4 8、5 2 または 6 0 週目までに達成する。

【0 3 9 1】

対象または対象の集団における乾癬を治療するための方法は、対象または集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含んでよく、対象または対象の集団のパーセンテージ（例えば対象の集団の少なくとも約 1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 % または 1 0 0 %）が、少なくとも P A S I 9 0 応答を、約 1 2、2 4、3 6、4 8、5 2 または 6 0 週目までに達成する。

【0 3 9 2】

対象または対象の集団における乾癬を治療するための方法は、対象または集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含んでよく、対象または対象の集団のパーセンテージ（例えば対象の集団の少なくとも約 1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 % または 1 0 0 %）が、少なくとも P A S I 1 0 0 応答を、約 1 2、2 4、3 6、4 8、5 2 または 6 0 週目までに達成する。

【0 3 9 3】

対象または対象の集団における乾癬を治療するための方法は、対象または集団内の各対象に、I L-1 2 および／または I L-2 3 の p 4 0 サブユニットに結合することができる抗体またはその抗原結合部分を投与することを含んでよく、対象または対象の集団のパーセンテージ（例えば対象の集団の少なくとも約 1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 % または 1 0 0 %）が、少なくとも 0 または 1 の P G A スコアを、約 1 2、2 4、3 6、4 8、5 2 または 6 0 週目までに達成する。

【0 3 9 4】

10

20

30

40

50

一態様において、治療された対象または対象の集団は、少なくとも約－6.8、－6.9、－7.0、－8.0、－8.5、－9、－10、－10.5、－11、－12、－13、－14、－15、－16、－17、－18、－19、－20またはそれより低い皮膚科学的生活の質指数（DLQI）スコアまたは平均の皮膚科学的生活の質指数（DLQI）スコアの改善を達成する。DLQIの改善は、DLQIスコアの低下、例えば少なくとも約6.8、6.9、7.0、8.0、8.5、9、10、10.5、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20またはそれより多くの低下である。皮膚科学的生活の質指数（DLQI）は、乾癬が健康関連の生活の質に影響を与える程度の患者により報告される指標である。DLQIは、0から30の範囲のスコアを与え、より低いスコアはより低い影響を示す。

10

【0395】

あるいくつかの実施形態において、対象は、皮膚科学的生活の質指数（DLQI）スコアの臨床的に意義のある低下を達成する。皮膚科学的生活の質指数（DLQI）スコアの臨床的に意義のある低下は、例えば、DLQIスコアの5点より大きい減少であり得る。

【0396】

別の態様において、治療された対象または対象の集団は、少なくとも約2、3、4、5、6またはそれより多くの短縮版36健康調査の身体的健康度（PCS）スコアまたは平均の身体的健康度（PCS）スコアの改善を達成する。PCSの改善は、PCSスコアの増加、例えば少なくとも約2、3、4、5、6またはそれより多くの増加である。

【0397】

別の態様において、治療された対象または対象の集団は、少なくとも約3.5、4、4.5、6、6.5、7またはそれより多くの短縮版36健康調査の精神的健康度（MCS）スコアまたは平均の精神的健康度（MCS）スコアの改善を達成する。PCSの改善は、MCSスコアの増加、例えば少なくとも約3.5、4、4.5、6、6.5、7またはそれより多くの増加である。

20

【0398】

別の態様において、治療された対象または対象の集団は、少なくとも約－25、－26、－27、－28、－29、－30、－31、－32、－33、－34、－35、－40、－45、－50またはそれ未満の乾癬関連疼痛（VAS-Ps）についての視覚的アナログ尺度スコアまたは平均の視覚的アナログ尺度スコアの改善を達成する。VAS-Psの改善は、VAS-Psスコアの低下、例えば少なくとも約25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、40、45、50またはそれより多くの低下である。

30

【0399】

別の態様において、治療された対象または対象の集団は、少なくとも約－25、－26、－27、－28、－29、－30、－31、－32、－33、－34、－35、－40、－45、－50またはそれ未満の乾癬性関節炎関連疼痛（VAS-PsA）についての視覚的アナログ尺度スコアまたは乾癬性関節炎関連疼痛（VAS-PsA）についての平均の視覚的アナログ尺度スコアの改善を達成する。VAS-PsAの改善は、VAS-Psスコアの低下、例えば少なくとも約25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、40、45、50またはそれより多くの低下である。

40

【0400】

別の態様において、治療された対象の集団は、少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%の、例えばDLQI、TAI、VAS-Ps、VAS-PsA、MCSおよびPCSを含むいずれかの1以上のHRQOL成果の臨床的に意義のある最小の差（MCID）応答率を達成する。

【0401】

別の態様において、治療された対象の集団は、少なくとも約60%、65%、70%、75%またはそれより多くの乾癬関連疼痛（VAS-Ps）についての臨床的に意義のある最小の差（MCID）応答率を、例えば約12週目までまたは約52週目までに達成す

50

る。

【0402】

別の態様において、治療された対象の集団は、少なくとも約70%、75%、80%またはそれより多くの皮膚科学的生活の質指数(DLQI)についての臨床的に意義のある最小の差(MCID)応答率を、約12週目までに達成する。

【0403】

別の態様において、治療された対象の集団は、少なくとも約75%、80%、85%、90%またはそれより多くの皮膚科学的生活の質指数(DLQI)についての臨床的に意義のある最小の差(MCID)応答率を、約52週目までに達成する。

【0404】

別の態様において、治療された対象の集団は、少なくとも約45%、50%、55%、60%、70%またはそれより多くの全活動障害(TAI)についての臨床的に意義のある最小の差(MCID)応答率を、約12週目までに達成する。

【0405】

別の態様において、治療された対象の集団は、少なくとも約50%、55%、57%、60%、65%またはそれより多くの全活動障害(TAI)についての臨床的に意義のある最小の差(MCID)応答率を、約52週目までに達成する。

【0406】

別の態様において、有効性は、爪乾癬重度指数(NAPSI)スコア(0(爪乾癬なし)から80(10本の指の爪全てに乾癬)までの範囲である。)により評価し得る。あるいくつかの実施形態において、対象は、約40、35、30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1またはそれ未満の爪乾癬重度指数(NAPSI)スコアを達成する。あるいくつかの実施形態において、対象は、約2.1以下の爪乾癬重度指数(NAPSI)スコアを達成する。あるいくつかの実施形態において、対象は、約2.1以下の爪乾癬重度指数(NAPSI)スコアを、約24週目までに達成する。あるいくつかの実施形態において、対象は、約1.2以下の爪乾癬重度指数(NAPSI)スコアを達成する。あるいくつかの実施形態において、対象は、約1.2以下の爪乾癬重度指数(NAPSI)スコアを、約52週目までに達成する。

【0407】

別の態様において、治療された対象の集団の少なくとも40%、45%、50%、55%、60%、65%またはそれより多くは、少なくともPGA0/1応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に生物学的物質で治療されている。

【0408】

別の態様において、治療された対象の集団の少なくとも50%、55%、60%、65%、70%、75%は、少なくともPASI75応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に生物学的物質で治療されている。

【0409】

別の態様において、治療された対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、78%またはそれより多くは、少なくともPGA0/1応答を約12週目までに達成し、いずれの対象も、抗体の投与前に生物学的物質で治療されていない。

【0410】

別の態様において、対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%またはそれより多くは、少なくともPASI75応答を約12週目までに達成し、いずれの対象も、抗体の投与前に生物学的物質で治療されていない。

【0411】

別の態様において、治療された対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、78%またはそれより多くは、少なくともPGA0/1応答を約52週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に生物学的物質で治療されている。

【0412】

別の態様において、治療された対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75

10

20

30

40

50

%、79%、80%、82%またはそれより多くは、少なくともPGA0／1応答を約52週目までに達成し、いずれの対象も、抗体の投与前に生物学的物質で治療されていない。

【0413】

別の態様において、治療された対象の集団の少なくとも50%、55%、60%、65%、70%、71%またはそれより多くは、少なくともPGA0／1応答を約12週目までに達成し、治療された各対象は、乾癬性関節炎の既往歴を有する。

【0414】

別の態様において、治療された対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、78%またはそれより多くは、少なくともPASI75応答を約12週目までに達成し、治療された各対象は、乾癬性関節炎の既往歴を有する。

10

【0415】

別の態様において、治療された対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、77%またはそれより多くは、少なくともPGA0／1応答を約12週目までに達成し、治療されたいずれの対象も、乾癬性関節炎の既往歴を有さない。

【0416】

別の態様において、治療された対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、81%またはそれより多くは、少なくともPASI75応答を約12週目までに達成し、治療されたいずれの対象も、乾癬性関節炎の既往歴を有さない。

【0417】

別の態様において、治療された対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、77%またはそれより多くは、少なくともPGA0／1応答を約52週目までに達成し、治療された各対象は、乾癬性関節炎の既往歴を有する。

20

【0418】

別の態様において、治療された対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、79%またはそれより多くは、少なくともPGA0／1応答を約52週目までに達成し、治療されたいずれの対象も、乾癬性関節炎の既往歴を有さない。

【0419】

別の態様において、対象の集団の少なくとも50%、55%、60%、65%、69%またはそれより多くは、少なくともPGA0／1応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に20より大きいベースラインPASIを有する。

30

【0420】

別の態様において、対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、79%またはそれより多くは、少なくともPGA0／1応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に20以下のベースラインPASIを有する。

【0421】

別の態様において、対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、79%またはそれより多くは、少なくともPASI75応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に20より大きいベースラインPASIを有する。

【0422】

別の態様において、対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、81%またはそれより多くは、少なくともPASI75応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に20以下のベースラインPASIを有する。

40

【0423】

別の態様において、対象の集団の少なくとも50%、55%、60%、65%、67%またはそれより多くは、少なくともPGA0／1応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に100キログラム以上のベースライン体重を有する。

【0424】

別の態様において、対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、80%またはそれより多くは、少なくともPGA0／1応答を約12週目までに達成し、各対象

50

は、抗体の投与前に100キログラム未満のベースライン体重を有する。

【0425】

別の態様において、対象の集団の少なくとも50%、55%、60%、65%、70%、72%またはそれより多くは、少なくともPASI75応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に100キログラム以上のベースライン体重を有する。

【0426】

別の態様において、対象の集団の少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%またはそれより多くは、少なくともPASI75応答を約12週目までに達成し、各対象は、抗体の投与前に100キログラム未満のベースライン体重を有する。

【0427】

緩和されるべき症状の種類および重度に応じて、用量の値が変動し得ることに注意すべきである。いずれの具体的な対象に対しても、個別の要求に従って、および組成物の投与を行いまたは監督している者の専門的判断に従って、特異的投薬計画を経時的に調整すべきこと、および、本明細書に記載されている用量の範囲は典型的なものに過ぎず、特許請求の範囲に記載されている組成物の範囲または実施を限定することを意図したものではないことをさらに理解すべきである。

【0428】

VII. 本発明の使用

本発明は、IL-12活性が有害である疾患に罹患している対象中のIL-12活性を阻害するための方法を提供する。

【0429】

IL-12は、多岐にわたる疾患の病態生理への関与が推測されている(Windhagen et al., (1995) J. Exp. Med. 182:1985-1996; Morita et al. (1998) Arthritis and Rheumatism. 41:306-314; Bucht et al., (1996) Clin. Exp. Immunol. 103:347-367; Fais et al. (1994) J. Interferon Res. 14:235-238; Parronchi et al., (1997) Am. J. Path. 150:823-832; Monteleone et al., (1997) Gastroenterology. 112:1169-1178およびBerrebi et al., (1998) Am. J. Path. 152:667-672; Parronchi et al. (1997) Am. J. Path. 150:823-832)。本発明は、このような疾患に罹患している対象中のIL-12活性が阻害されるように、本発明の抗体または抗体部分を対象に投与することを含む、このような疾患に罹患している対象中のIL-12活性を阻害するための方法を提供する。好ましくは、IL-12はヒトIL-12であり、および対象はヒト対象である。あるいは、対象は、本発明の抗体が交叉反応するIL-12を発現している哺乳動物であり得る。さらなる主題は、(例えば、hIL-12の投与によって、またはhIL-12導入遺伝子の発現によって)hIL-12がその中に導入された哺乳動物であり得る。本発明の抗体は、治療目的のために、ヒト対象へ投与することができる(以下で、さらに論述されている)。さらに、本発明の抗体は、獣医学的目的のために、またはヒト疾病の動物モデルとして、該抗体と交叉反応するIL-12を発現しているヒト以外の哺乳動物へ投与することができる。後者に関して、このような動物モデルは、本発明の抗体の治療効果(例えば、用量の検査および投与の時間経過)を評価するために有用であり得る。

【0430】

本明細書において、「IL-12活性が有害である疾患」という用語には、当該疾患に罹患している対象中にIL-12が存在することが示されており、またはIL-12の存在が当該疾患の病態生理の原因であることが疑われており、もしくは当該疾患の悪化に寄与する要因であることが疑われている疾病およびその他の疾患を含むものとする。従って、IL-12活性が有害である疾患は、IL-12活性の阻害が疾患の症候および/または進行を緩和すると予想される疾患である。このような疾患は、例えば、当該疾患に罹患

10

20

30

40

50

している対象の生物学的流体中の I L - 1 2 の濃度の増加（例えば、対象の血清、血漿、滑液などの中での I L - 1 2 の濃度の増加）によって明示され得、I L - 1 2 の濃度の増加は、例えば、上述されているような抗 I L - 1 2 抗体を用いて検出することができる。I L - 1 2 活性が有害である疾患の多数の例が存在する。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、本明細書に記載されている疾病または疾患を治療するための治療法において使用することができる。別の実施形態において、抗体またはその抗原結合部分は、本明細書に記載されている疾病または疾患を治療するための医薬を製造するために使用することができる。いくつかの非限定的な具体的疾患の治療における本発明の抗体および抗体部分の使用が、以下でさらに論述されている。

【0431】

10

A. 関節リウマチ：

インターロイキン-12は、関節リウマチなどの炎症性疾患において役割を果たしていると推測されている。関節リウマチ患者から得られた滑液中に誘導性 I L - 1 2 p 4 0 メッセージが検出されており、関節リウマチを有する患者から得られた滑液中に I L - 1 2 が存在することが示されている（例えば、Morita et al., (1998) Arthritis and Rheumatism 41:306-314 参照）。関節リウマチ滑膜の下内層中に、I L - 1 2 陽性細胞が存在することが見出されている。本発明のヒト抗体および抗体部分は、例えば、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、ライム関節炎、リウマチ性脊椎炎、骨関節炎および通風性関節炎を治療するために使用することができる。典型的には、抗体または抗体部分は全身的に投与されるが、ある種の疾患に関しては、抗体または抗体部分の局所投与が有益であり得る。本発明の抗体または抗体部分は、自己免疫疾患の治療において有用な1つまたはそれ以上のさらなる治療剤とともに投与することもできる。

20

【0432】

関節リウマチに対するコラーゲン誘導性関節炎（CIA）マウスモデルにおいて、関節炎の前に、抗 I L - 1 2 mAb（ラット抗マウス I L - 1 2 モノクローナル抗体 C 1 7 . 1 5）でマウスを治療すると、疾病の開始が大幅に抑制され、疾病の発生および重度が低下された。関節炎の発生後早期に抗 I L - 1 2 mAb で治療することによって、重度が低減されたが、疾病の発症後、抗 I L - 1 2 mAb でマウスをより遅く治療すると、疾病の重度に対して最小限の効果を有した。

30

【0433】

B. クロウン病

インターロイキン-12は、炎症性腸疾患であるクロウン病においても役割を果たしている。I F N - γ および I L - 1 2 の増加した発現が、クロウン病を有する患者の腸粘膜炎中で起こる（例えば、Fais et al., (1994) J. Interferon Res. 14:235-238; Parronchi et al., (1997) Amer. J. Pathol. 150:823-832; Monteleone et al., (1997) Gastroenterology 112:1169-1178; Berrebi et al., (1998) Amer. J. Pathol. 152:667-672 参照）。抗 I L - 1 2 抗体は、大腸炎のマウスモデル（例えば、TNBS 誘導性大腸炎 I L - 2 ノックアウトマウスおよび最近では、I L - 1 0 ノックアウトマウス）において、疾病を抑制することが示された。従って、本発明の抗体および抗体部分は、炎症性腸疾患の治療において使用することができる。

40

【0434】

C. 多発性硬化症

インターロイキン-12は、多発性硬化症の中心的媒介物質であると推測されている。誘導性 I L - 1 2 p 4 0 メッセージまたは I L - 1 2 自体の発現が、多発性硬化症を有する患者の病変中に示され得る（Windhagen et al., (1995) J. Exp. Med. 182:1985-1996, Drulovic et al., (1997) J. Neurol. Sci. 147:145-150）。多発性硬化症を有する慢

50

性の進行性患者は、IL-12の上昇した循環レベルを有する。多発性硬化症を有する患者から得たT細胞および抗原提示細胞（APC）を用いた研究によって、Th1型免疫応答をもたらす進行性多発性硬化症の基礎として、自己永続的な一連の免疫相互作用が明らかとなった。T細胞からのIFN- γ の増加した分泌は、APCによる増加したIL-12産生をもたらし、増加したIL-12産生は、Th1型免疫活性化および疾病の慢性状態に至るサイクルを永続化した（Balashov et al., (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94:599-603）。多発性硬化症におけるIL-12の役割は、多発性硬化症のマウスおよびラット実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）モデルを用いて調べられてきた。マウスでの多発性硬化症の再発性寛解型EAEモデルにおいて、抗IL-12 mAbでの前処置は麻痺を遅延させ、臨床スコアを低下させた。麻痺のピーク時またはその後の寛解期の間における抗IL-12 mAbでの治療は、臨床スコアを低下させた。従って、本発明の抗体またはその抗原結合部分は、ヒト中の多発性硬化症を伴う症候を緩和させる役割を果たし得る。

【0435】

D. インシュリン依存性糖尿病

インターロイキン-12は、インシュリン依存性糖尿病（IDDM）の重要な媒介物質として推測されてきた。IL-12の投与によって、NODマウス中にIDDMが誘導され、抗IL-12抗体はIDDMの養子免疫伝達モデルにおいて保護的であった。初期発症IDDM患者は、いくつかの残存する膵島細胞機能が維持されている所謂「ハネムーン期間」をしばしば経験する。これらの残存する膵島細胞はインシュリンを産生し、投与されたインシュリンより良好に血中グルコースレベルを制御する。これらの初期発症患者の抗IL-12抗体での治療は、膵島細胞のさらなる破壊を抑制し、これにより、インシュリンの体内源を維持し得る。

【0436】

E. 乾癬

インターロイキン-12（IL-12）および関連するサイトカインIL-23は、乾癬における中心的媒介物質として推測されている。乾癬は、TH1型サイトカイン発現プロファイルを伴う急性および慢性の皮膚病変を伴う。（Hamid et al., (1996) J. Allergy Clin. Immunol. 1:225-231; Turk et al., (1995) Mol. Med. 1:690-699）。IL-12およびIL-23はいずれも、乾癬におけるI型Tヘルパー細胞（Th1）免疫応答の発達に寄与する。さらに、IL-12 p40およびIL-23 p40メッセンジャーRNAは、乾癬の皮膚病変中で過剰発現される。従って、本発明の抗体またはその抗原結合部分は、乾癬などの慢性的皮膚疾患を緩和させる役割を果たし得る。

【0437】

一実施形態において、本発明は、乾癬を治療するための方法を提供する。乾癬に対する治療は、局所的コルチコステロイド、ビタミンD類縁体および局所もしくは経口レチノイドまたはこれらの組み合わせをしばしば含む。一実施形態において、IL-12および/またはIL-23抗体は、これらの一般的な治療の1つと組み合わせてまたはこれらの一般的な治療の1つの存在下で投与される。乾癬治療のためにIL-12および/またはIL-23抗体と組み合わせることができる追加の治療剤が、以下にさらに詳しく記載されている。

【0438】

乾癬の診断は、通常、皮膚の外観に基づく。さらに、他の皮膚疾患を除外するために、皮膚の生検または皮膚片の掻き取りおよび培養が必要とされ得る。関節痛が存在し、持続する場合には、乾癬性関節炎をチェックするために、X線を使用し得る。

【0439】

対象における乾癬の改善は、対象の乾癬面積および重度指数スコア（PASI）によって監視することができる。PASIを測定するための方法は、「Fredriksson and Pettersson (1978) Dermatologica 157

：238」および「Marks et al. (1989) Arch Dermatol 112:235」に記載されている。簡潔に述べると、指数は、5点の等級（0＝症候なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝顕著、4＝極めて顕著）を用いて、紅斑、硬結および落屑に関する、頭部、上肢、体幹および下肢などの4つの解剖学的部位の評価に基づく。ある解剖学的部位中の病変の程度に基づいて、罹患領域には、数値が割り振られる（0＝0、1＝＜10％、2＝10から29％、3＝30から49％、4＝50から69％、5＝70から89％、6＝90から100％）。次いで、PASIスコアを計算する。PASIスコアが取り得る範囲は0.0から72.0であり、最高のスコアは最も激しい程度の完全な紅斑性皮膚に相当する。

【0440】

本発明の一実施形態において、IL-12および／またはIL-23抗体は、尋常性乾癬、例えば慢性尋常性乾癬、中等度の尋常性乾癬、重度の尋常性乾癬、滴状乾癬、反転型乾癬（inverse psoriasis）、膿疱性乾癬、尋常性天疱瘡、乾癬性紅皮症、炎症性腸疾患（IBD）を伴う乾癬および関節リウマチ（RA）を伴う乾癬などの乾癬の治療のために使用される。別の実施形態において、J695/ABT-874などのIL-12および／またはIL-23抗体は、PsAと組み合わせて、乾癬を有する対象を治療するために使用される。本発明の一実施形態において、IL-12および／またはIL-23抗体は、爪乾癬の治療のために使用される。

【0441】

一態様において、本発明は、本発明の抗体およびその抗原結合部分、例えばABT-874を投与することにより、治療困難対象における乾癬を治療するための方法を提供する。治療困難対象は、例えば、乾癬の治療用の生物学的物質を以前に投与された対象、乾癬性関節炎の既往歴を有する対象、乾癬を有し、100kgを超える体重を有する対象、および20より大きいベースラインPASIを有する対象を含み得る。よって、一態様において、本発明は、本発明の抗体およびその抗原結合部分、例えばABT-874を投与することにより、乾癬の治療用の生物学的物質を以前に投与された対象を治療するための方法を提供する。具体的には、方法は、以前に生物学的治療を受けていた対象を選択することおよび本発明の抗体を投与することを含む。実施例19に示すように、データは、対象のこの亜群での乾癬の治療におけるABT-874の有効性を明示する。別の態様において、本発明は、本発明の抗体およびその抗原結合部分、例えばABT-874を投与することにより、乾癬性関節炎の既往歴を有する対象を治療するための方法を提供する。具体的には、方法は、乾癬性関節炎の既往歴を有する対象を選択することおよび本発明の抗体を投与することを含む。別の態様において、本発明は、本発明の抗体およびその抗原結合部分、例えばABT-874を投与することにより、100kgを超える体重の対象を治療するための方法を提供する。具体的には、方法は、100kgを超える体重の対象を選択することおよび本発明の抗体を投与することを含む。なお別の実施形態において、本発明は、本発明の抗体およびその抗原結合部分、例えばABT-874を投与することにより、20より大きいベースラインPASIを有する対象を治療するための方法を提供する。具体的には、方法は、20より大きいベースラインPASIを有する対象を選択することおよび本発明の抗体を投与することを含む。

【0442】

本発明の治療法に含められる乾癬の具体的な種類は、以下に詳しく記載されている。

a. 慢性尋常性乾癬

慢性尋常性乾癬（plaque psoriasis）（「psoriasis vulgaris」とも称される。）は、乾癬の最も一般的な形態である。慢性尋常性乾癬は、硬貨の大きさからずっと大きいサイズにわたる、皮膚の隆起した紅斑によって特徴付けられる。慢性尋常性乾癬において、斑は単一以上であり得、数ミリメートルから数センチメートルのサイズを変動し得る。通常、斑は、落屑性表面を有する赤であり、穏やかに引っ掻いたときに光を反射して、「銀色」効果を引き起こす。慢性尋常性乾癬から得られる（しばしば、対称性である）病変は、全身に発生するが、膝、肘、腰仙部領域、頭皮およ

10

20

30

40

50

び爪などの伸展性表面に好発する。時々、慢性尋常性乾癬は、陰茎、外陰部および屈曲部にも発生し得るが、落屑は、通常存在しない。慢性尋常性乾癬を有する患者の診断は、上に記載されている臨床的な特徴を通常基礎とする。特に、慢性尋常性乾癬中の病変の分布、色および典型的な銀色の落屑は、慢性尋常性乾癬の特徴である。

【0443】

b. 滴状乾癬

滴状乾癬は、特徴的な水滴形状のうろこ状斑を有する乾癬の形態を表す。感染症、特に、連鎖球菌性咽喉炎の後に、滴状乾癬の紅斑が通常発生する。滴状乾癬の診断は、皮膚の外観および最近の咽喉痛の病歴がしばしば存在するという事実に基づく。

【0444】

c. 反転型乾癬

反転型乾癬は、患者が、尋常性感染に伴う落屑とは異なり、赤く炎症した皮膚の滑らかで、通常湿性の領域を有する乾癬の形態である。反転型乾癬は、間擦性乾癬 (intertriginous psoriasis) または湾曲性乾癬 (flexural psoriasis) とも称される。反転型乾癬は、腋窩、鼠蹊部、乳房の下ならびに性器および臀部周囲のその他の皮膚の襞に多く発生し、発症部位の故に、摩擦および発汗は罹患部位に刺激を与え得る。

【0445】

d. 膿疱性乾癬

膿疱性乾癬 (掌蹠乾癬 (palmar plantar psoriasis) とも称される。) は、サイズおよび位置が変動するが、手と足にしばしば発生する膿疱を引き起こす乾癬の形態である。水疱は限局し、または身体の広範囲に広がり得る。膿疱性乾癬は、圧痛性および有痛性であり得、発熱を引き起こし得る。

【0446】

e. 他の乾癬疾患

IL-12 および／または IL-23 抗体で治療することができる乾癬性疾患の他の例には、乾癬性紅皮症、尋常性、IBD を伴う乾癬および関節リウマチを含む関節炎を伴う乾癬が含まれる。

【0447】

以下の実施例によって、本発明がさらに例示されるが、いかなる意味においても、以下の実施例を限定的なものと解釈してはならない。本願を通じて引用されている、引用された全ての参考文献 (参考文献、発行された特許および公開された特許出願を含む。) の内容は、参照により、本明細書へ明示的に組み込まれる。本明細書に添付されている全ての表の内容 (本明細書に添付されている添付書類 A および米国特許第 6, 914, 128 号の添付書類 A 参照) および米国特許第 6, 914, 128 号の全内容が参照により本明細書に組み込まれることをさらに理解すべきである。

【0448】

10

20

30

【表 3】

配列番号	生体系列	CDR H1	CDR H2
594	dp-29	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
595	dp-30	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
596	HC15-7	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
597	VHDS6	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
598	dp-31	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
599	dp-32	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
600	dp-33	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
601	dp-35	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
602	VH3-8	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
603	YAC-9	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
604	dp-38	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
605	LSG2	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
606	LSG3	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
607	LSG4	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
608	LSG6	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
609	V3-15	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
610	dp-39	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
611	dp-40	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
612	dp-49	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
613	V3-16P	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
614	V3-19P	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
615	V3-13	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
616	dp-42	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
617	dp-44	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
618	dp-45	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
619	dp-47	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
620	ELm	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
621	P1	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
622	V3-64	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
623	VH26	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
624	B25	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
625	B32e	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
626	B37	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
627	B43	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
628	B48	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
629	B52	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
630	B54	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
631	Cos-8	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
632	dp-46	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
633	F2H	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
634	F3	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
635	F7	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
636	hV3005	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
637	F2	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
638	dp-48	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG
639	dp-58	EVQLVDSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RTLNKANSYTTETEAASVKG

表 1 Kabatに従って付番されているVH37(ミ)ー生体系列7(ミ)ー生体系列7(ミ)ノ配列 (比較のためにJoes9VHが含まれている。)

10

20

30

40

10

20

30

40

表1 Kabatiに就って付番されているVH3ファミリー一生殖系列ファミリー一生殖系列ファミリー配列
(比較のためにJ069VHが含まれている。)

配列 番号	生殖系列	CDR H1		CDR H2	
		VH			
640	B1	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
641	B13	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
642	B18	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
643	B26	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
644	B28E	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
645	B29E	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
646	B29M	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
647	B30	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
648	B32M	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
649	cos-3	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
650	dp-49	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
651	dp-50	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
652	P6	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
653	P9E	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
654	v3-30	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
655	v3-33	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
656	dp-51	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
657	dp-77	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
658	HMG4	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
659	v3-21	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
660	v3-48	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
661	dp-52	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
662	cos-6	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
663	dp-53	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
664	dp-54	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
665	dp-87	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
666	VH3-11	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN
667	J069 VH	QVQLVESGGGVVOPGGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVROAPGKGLLEWVA	VI..SYDGSNKXYADSVKGRFTISRDN

10

20

30

40

表1 Kabatに従って付番されているV_λ1ファミリー生殖系列ファミリー生殖系列ファミリー配列
(比較のためにJoe9VLが含まれている。)

配列番号	gene*	VL	CDR L1	CDR L2	CDR L3
668	1b	DPL5	OSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC	SGSSSNIGNNY.VS	WYQQLPGTAPKLLIY
669	1d	DPL4	OSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC	SGSSSDHGNYA.VS	WYQQLPGTAPKLLIY
670	1c	DPL2	OSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC	SGSSSNIGSNT.VN	WYQQLPGTAPKLLIY
671	1g	DPL3	OSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC	SGSSSNIGSNT.VY	WYQQLPGTAPKLLIY
672	1a	DPL1	OSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC	SGSSSNIGNN.AVN	WYQQLPGTAPKLLIY
673	1f	DPL9	OSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC	TGSSSNIGAGYVH	WYQQLPGTAPKLLIY
674	1e	DPL8	OSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC	TGSSSNIGAGYVH	WYQQLPGTAPKLLIY
675		JOE9 VL	STVLTQPPSVSAAPGQKVTISC	SGGKSNIGSNT.VK	WYQQLPGTAPKLLIY

*Williams, JMB, 1996, 264, 220-232

【表 4】

Joe9		H3	H3	L3	L3	koft	RB IC50 (M)	PHA IC50 (M)	IFN IC50 (M)
Joe9 wt	77	SGSIDY	110	QSYDSSLRGSRV	1.00E-01	1.50E-06	5.00E-07		
Joe9 wt IgG1	77	SGSIDY	110	QSYDSSLRGSRV	1.34 e-2	2.00E-07			
70-1	78	HGSHDN	110	Joe9 wt		2.00E-07			
70-1 IgG1	78	HGSHDN	110	Joe9 wt	3.30E-02	3-5.0E-7			
70-2	79	HGSHDN	110	Joe9 wt	1.29E-01	3-5.0E-7			
70-7	80	RRRSNY	110	Joe9 wt	7.20E-02	2.00E-07			
70-13	81	SGSIDY	110	Joe9 wt	1.64 e-2	2.00E-07			
78-34	77	wt	111	QSYDRGFTGSRV	5.00E-02				
78-25	77	wt	112	QSYDSSLRGSRV	4.66E-02	4.00E-07	6.00E-07		
78-28	77	wt	112	QSYDSSLRGSRV	4.99E-02	2.00E-07			
78-35	77	wt	113	QSYDSSLRGSRV	7.52E-03	8.54E-03			
79-1	77	wt	114	QSYDSSLRGSRV	4.56E-02	1.01E-02			
101-14	79	70-2	111	78-34	9.76E-03				
101-9	79	70-2	113	78-35	4.45E-02				
101-19	81	70-13	111	78-34	4.5 e-3	1.60E-09	3.00E-08		
101-8	81	70-13	111	78-34	7.4 e-3	6.00E-08			
101-4	81	70-13	113	78-35	3.20E-03				
101-5	81	70-13	113	78-35	1.40E-03	2.00E-09			
101-11 (12)	78	70-1	111	78-34	1.10E-03	3.00E-10	1.00E-07		
101-11 IgG1	78	70-1	111	78-34	7.4 e-3	1.60E-09	3.00E-08		
26-1 (2,3)	78	70-1	114	79-1					
136-9	82	HGSHDN	115	QTYDISESGSRV	2.00E-09				
136-10	82	HGSHDN	116	QTYDRGFTGSRV	1.10E-03	3.00E-10	2.00E-09		
136-14	83	HGSHDN	117	QTYDRGFTGSRV	7.4 e-4	1.00E-10	2.00E-09		
136-15	83	HGSHDN	118	QTYDKGFTGSSV	4.60E-04	6.00E-09			
136-15 生殖系列	83	HGSHDN	118	QTYDKGFTGSSV	6.10E-04	3.00E-10	5.00E-09		
136-16	83	HGSHDN	119	QSYDRRFTGSRV	2.90E-05	2.00E-09	7.00E-09		
136-17	83	HGSHDN	120	QSYDMNFTGSRV	1.10E-03	8.00E-10			
136-18	83	HGSHDN	121	QSYDRGFTGSRV	4.20E-04	2.00E-09			
136-21	83	HGSHDN	122	QSYDNGFTGSRV	8.90E-04	1.00E-09			
136-24	83	HGSHDN	123	QSYDNAVTSKSV					

表2

10

20

30

40

10

20

30

表2

コード	H3 配列番号	H3	L3 配列番号	L3	coeff	RB γ_{rel} IC50 (M)	PHA γ_{rel} IC50 (M)	LEN γ IC50 (M)
101-11	84	TT HGSND HGOG	124	QSYDRGFTGSRV	4.5x10-3	2x10-9	2.00E-08	
136-15M1	85	AK	124	QSYDRGFTGSRV		4.00E-10		
149-4	86	S..	124	QSYDRGFTGSRV	1.37x10-3	8x10-11	3.00E-09	
149-5	87	T	125	QSYDSSLMGTRV	1.02x10-3	1.2x10-10	3.00E-09	
149-6	84	S..	124	QSYDSSLMGTRV	2.73x10-3	6x10-10	2.00E-09	
149-7	84	S..	126	D.....	1.13x10-3	9x10-10	3.00E-09	
149-8	88	K.			2.33x10-3	3x10-9		
149-9	89	K. H.	127	E.....M.	3.54x10-3	1.8x10-10		
149-11	90	S..	128	N...A..	1.43x10-2	2x10-10	4.00E-09	
149-12	84	S..			3.73x10-3	neutralising		
149-13	84	S..			2.22x10-3	5x10-10		
149-14	91	R..N.				1.5x10-10	6.00E-09	
	92	TT HGSND	124	QSYDRGFTGSRV				
156-1	93	T	126	D.....	5.00E-03			
156-2	93	T	129	R.....				
156-3	93	T	128	N...A..	9.00E-03			
156-4	93	T	127	E.....SM.				
156-5	93	T	130	T.K...S.				
156-6	92	S..	126	D.....	3.00E-03			
156-7	92	S..	129	R.....				
156-8	92	S..	128	N...A..				
156-9	92	S..	127	E.....SM.				
156-10	92	S..	130	T.K...S.				
156-11	94	S..	126	D.....				
156-12	94	S..	129	R.....				
156-13	94	S..	128	N...A..				
156-14	94	S..	127	E.....SM.				
156-15	94	S..	130	T.K...S.				
156-16	93	T	124	S..				
156-17	92	S..	125	SSLM.T..	6.00E-03			
156-18	93	T	125	SSLM.T..				

10

20

30

表2								
ノド	H3 配列番号	H3	L3 配列番号	L3	koff	RB γ _{IC50} (M)	PHA γ _{IC50} (M)	IFN γ _{IC50} (M)
	92	TT HGSND	124	QSYDRGFTGSRV	2.9x10 ⁻³			
103-1	95	.. Q.R...	124					
103-2	96	K. R.R...	130	.T.K.....S.	7.3x10 ⁻⁴	7.00E-11	1.00E-09	
103-3	97	K	124		2.5x10 ⁻³			
103-6			131	D...T..	4.5x10 ⁻⁴			
103-7	98	D	131	D...T..	3.7x10 ⁻⁴	1.40E-10	1.00E-09	
103-8	99	K.	130	.T.K.....S.	3.3x10 ⁻⁴	6.00E-11	1.50E-09	
103-14 & 9	100	KT HGSND	132	QSYDRGFTGSRV	6.7 e-4	4.00E-11	1.20E-09	
103-8 & 2	100	KT HGSND	133	QTYDKGFTGSSV	5.3 e-4		1.50E-09	
103-4	101	TT HGSND	134	QSYDRGFTGARV	1.6 e-4	8.60E-11	9.00E-10	
103-152	101	TT HGSND	135	QSYERGFTGARV		8.60E-11		
	102	TT SGSDY	136	QSYDRGFTGSRV				
170-1	102		137	FK..	2.35E-03			
170-2	102		138	VSAY..	8.80E-04			
170-3	102		139	T.VTK..	1.11E-03			
170-4	102		140	Y.A...	8.11E-04			
170-7	102		141	K..	5.30E-04			
170-11	102		142	T..F...	4.40E-04			
170-13	102		143	YK..	1.59E-03			
170-15	102		144	L.Y.L.	4.43E-03			
170-19	103	.. H.H.N	145	DYK..	1.00E-03			
170-21	104	.. H.Q.N	146	P.L.	3.89E-03			
170-22	102		147	L.....	5.60E-04			
170-23	103	.. H.H.N	148	A.W	1.00E-03	2.00E-10		
170-24	104	.. H.Q.N	149	Y...	2.80E-04	5.00E-10		
170-35	105	A. H.Q.N	136		1.00E-05			
170-38			150	P...	2.10E-04			
170-39			151	M.S....	2.79E-03			
170-36	83	HGSND	152	QSYDRGFTGSRV	4.00E-04	2.00E-10		
170-25	106	HGSND	153	QSYDSSLGSRV	5.00E-04	5.00E-11		

表2

ｸﾛｰｼﾞ	H3 配列番号	H3	L3 配列番号	L3	kof f	RB ﾌｧｲﾙ IC50 (M)	PHA ﾌｧｲﾙ IC50 (M)	IFN ﾌ IC50 (M)
	106	SGSYDY	136	QSYDREGTSRYE	3.25E-03	>1E-8		
73-B1	107	SGSYDY	154	H...SD.....	2.07E-03			
73-B2	107	SGSYDY	155	H.SES.....	2.51E-03	>1E-8		
73-B6	107	SGSYDY	156	H...NR.....	2.71E-03	>1E-8		
73-C1	107	SGSYDY	157	H...SR.....	3.79E-03			
73-C2	107	SGSYDY	158	...SE.....	3.96E-03			
73-C6	107	SGSYDY	159	...T.....	3.99E-03			
73-D1	107	SGSYDY	160	H...S.....	3.56E-03			
73-D2	107	SGSYDY	161	...T.....	5.36E-03			
73-D4	107	SGSYDY	162	H...TK.....	3.57E-03			
73-D5	107	SGSYDY	163	H.S.S.....	4.17E-03			
73-E3	107	SGSYDY	164	...SD.....	7.08E-03			
73-E6	107	SGSYDY	165	H.FS.....	3.74E-03			
73-E3	107	SGSYDY	166	...APWS.....				
73-F5	107	SGSYDY	167	...DSD...K..				
73-G2	107	SGSYDY	168	HTN.S.....				
73-G3	107	SGSYDY	169	H...TR.....				
73-G4	107	SGSYDY	170	...MR.....				
73-G5	107	SGSYDY	171	H.S.SDS.....				
73-G6	107	SGSYDY	172	...NTD.....				
73-H2	107	SGSYDY	173	...S.....				
73-F6	107	SGSYDY	174	H...M.....				
73-H3	107	SGSYDY	175	H...N.....				
73-C5	107	SGSYDY	176	H.H..D.....				
73-B7	108	HGSQDN	177	QSYDSSLRGSRV				

10

20

30

40

表2								
コード	H3 配列番号	H3	L3 配列番号	L3 OXYDRGETGSRYE	Koff	RB 774 IC50 (M)	PHA 774 IC50 (M)	IFN 7 IC50 (M)
M2 A2	83	HGSHDN	136	IH.....	4.00E-02			
M2 A4	83	HGSHDN	179	S.P.....	8.49E-03			
M2 A5	83	HGSHDN	180	I.S.....	4.01E-02			
M2 B1	83	HGSHDN	181	S.L.....	7.97E-03			
M2 B3	83	HGSHDN	182	I.M.....	4.60E-02			
M2 B4	83	HGSHDN	183	I.L.....	4.42E-02			
M2 B5	83	HGSHDN	184	S.V.....	8.38E-03			
M2 B6	83	HGSHDN	185	L.A.....	2.81E-02			
M2 C2	83	HGSHDN	181	S.L.....	4.85E-02			
M2 C3	83	HGSHDN	186	T.L.....	4.62E-02			
M2 C4	83	HGSHDN	181	S.L.....	8.16E-03			
M2 C5	83	HGSHDN	187	TAL.....	4.71E-02			
M2 D1	83	HGSHDN	188	IR.....	3.71E-02			
M2 D2	83	HGSHDN	189	IRS.....	3.85E-02			
M2 D3	83	HGSHDN	190	NRL.....	3.33E-02			
M2 D4	83	HGSHDN	191	ETS.....	5.81E-02			
M2 D5	83	HGSHDN	192	SSS.....	5.18E-02			
M2 D6	83	HGSHDN	193	S.A.....	5.01E-02			
M2 E1	83	HGSHDN	194	T.K.....S.	5.32E-02			
M2 E2	83	HGSHDN	195	N.....	4.77E-02			
M2 E6	83	HGSHDN	196	T..K.....	9.77E-03			
M2 F1	83	HGSHDN	197	SDV.....	6.16E-02			
M2 H5	83	HGSHDN	198	A.....	9.90E-03			

10

20

30

40

10

20

30

表2						
化合物	H3 配列番号	H3	L3 配列番号	L3	koff	RB 7744 IC50 (M)
A5	83	HGSHDN	124	OSYDRGETGSKY	1.12E-03	
A12	83	HGSHDN	199	THPSML	1.43E-03	
A4	83	HGSHDN	200	TTPRPM	1.47E-03	
A6	83	HGSHDN	201	RNPALT	1.87E-03	
A10	83	HGSHDN	202	THPWLH	1.87E-03	
A11	83	HGSHDN	203	NSPATV	2.07E-03	
C2	83	HGSHDN	204	TFPSPO	2.23E-03	
A8	83	HGSHDN	205	LNPSAT	2.37E-03	
B8	83	HGSHDN	206	KSNKML	2.40E-03	
C6	83	HGSHDN	207	HTAHLX	2.42E-03	
A3	83	HGSHDN	208	QTPSIT	2.51E-03	
B11	83	HGSHDN	209	YPRNLT	2.95E-03	
B5	83	HGSHDN	210	ITPGLA	3.04E-03	
C10	83	HGSHDN	211	QPRAVL	3.10E-03	
C4	83	HGSHDN	212	NSPIPT	3.23E-03	
C3	83	HGSHDN	213	TPNNSF	3.34E-03	
B2	83	HGSHDN	214	S.VDPGPY	3.61E-03	
A2	83	HGSHDN	215	RPRHAL	3.80E-03	
C5	83	HGSHDN	216	PYHPIR	3.91E-03	
A7	83	HGSHDN	217	PHIQPT	3.95E-03	
C9	83	HGSHDN	218	HNNFSP	4.12E-03	
B3	83	HGSHDN	219	PTHLPH	5.36E-03	
C8	83	HGSHDN	220	TPSYPT	5.45E-03	
B7	83	HGSHDN	221	S.TSNLLP	5.66E-03	
A1	83	HGSHDN	222	DSNHDL	5.83E-03	
C7	83	HGSHDN	223	LPRLTH	5.85E-03	
C12	83	HGSHDN	224	IPPSYL	6.04E-03	
B10	83	HGSHDN	225	LRVOAP	7.58E-03	
B6	83	HGSHDN	226	LSDSPL	7.98E-03	
A9	83	HGSHDN	227	S.SLRRLI	8.66E-03	
B9	83	HGSHDN	228	PARSP		
			229	RAHPQ		

10

20

30

表2

クロー	H3 配列番号	H3	L3 配列番号	L3	Koef	RB γ _{IC50} (M)	PHA γ _{IC50} (M)	IFN γ _{IC50} (M)
177-D7	83	HGSHDN	124	QSYDRGETGSRV	4.07E-04			
177-G6	83	HGSHDN	230	TOPABI	5.50E-04			
177-D9	83	HGSHDN	231	THPTMT	6.32E-04			
177-C6	83	HGSHDN	232	RLPABT	7.94E-04			
177-H5	83	HGSHDN	233	THPVPA	1.32E-03			
177-H9	83	HGSHDN	234	SBPIPA	1.58E-03			
177-H10	83	HGSHDN	235	THPVPA	3.44E-03			
144-F1	83	HGSHDN	237	HHYTFE	5.80E-04			
43-E3	83	HGSHDN	238	SHPAE	8.00E-04			
43-E9	83	HGSHDN	239	TIPSIE	8.00E-04			
43-G2	83	HGSHDN	240	SSPALT	7.00E-04			
43-G3	83	HGSHDN	241	IWPNTN	9.00E-04			
31-A6	83	HGSHDN	242	THPNLN	5.00E-04			
31-B5	83	HGSHDN	243	THPSIS	5.00E-04			
			124	QSYDRGETGSRV				
Y17	83	HGSHDN	244	QSYDRGSAFMIN	8.90E-05	4.50E-10	>1E-8	
Y19	83	HGSHDN	245	QSYDRGHFAPS	2.26E-04	3.00E-11	>1E-8	
Y38	83	HGSHDN	246	THPSIT	5.08E-04	5.50E-11	2.60E-09	
Y45	83	HGSHDN	247	TDPALT	6.17E-04	4.00E-11	4.30E-09	
Y61	83	HGSHDN	248	THPALT	2.75E-04	4E-11	1.40E-10	
Y61 IgG	83	HGSHDN	248	THPALT	1.50E-04	1.60E-11	1.30E-10	
Y61 IgG germLine	83	HGSHDN	248	THPALT	1.50E-04	1.60E-11	1.30E-10	1.60E-10
Y139	83	HGSHDN	249	SHPALT	5.92E-04	3E-11	4.50E-10	
Y139 IgG1	83	HGSHDN	249	SHPALT	7.55E-04	6E-11	2.00E-09	
Y174	83	HGSHDN	250	TTPAPE	6.61E-04	5E-11	1.00E-09	
Y177	83	HGSHDN	251	SHPTLT	4.50E-04	6.60E-11		
A5	83	HGSHDN	252	THPSML	5.57E-04	2.50E-10		
A12	83	HGSHDN	253	TTPRPM	8.21E-04	3.5E-09	>>	
D9	83	HGSHDN	254	RLPACOT	1E-10	1.00E-09		
G6	83	HGSHDN	255	THPLTI	3.5E-09	1.00E-09		
G6 IgG1	83	HGSHDN	256	THPLTI	1.07E-03	3.5E-10	1.00E-08	
C6	83	HGSHDN	257	QSYDRGOTPSIT	1.06E-03	1.40E-10	>1E-8	
Y55	83	HGSHDN	257	QSYDRGTHFOMY	1.06E-03	1.40E-10	>1E-8	

10

20

30

表2								
コード	H3 配列番号	H3	L3 配列番号	L3	koff	RB 774 IC50 (M)	PHA 774 IC50 (M)	IFN γ IC50 (M)
A4	83	HGSHDN	258	QSYDRGNPALT	6.30E-04	2.50E-10		
A03	83	HGSHDN	259	QSYDRGTHPLTM	3.04E-04	3.00E-11	4.00E-10	
A03 IgG1	83	HGSHDN	260	QSYDRGTHPLTM	3.04 e-4	2.90E-11	3.80E-10	
A03 IgG germline	83	HGSHDN	260	QSYDRGTHPLTM	2.50E-04	3.50E-11	1.75E-10	
99-B11	83	HGSHDN	261	QSYDSGYTGSRV	5.40E-03			
99-C11	83	HGSHDN	262	QSYDSGFTGSRV	5.70E-03			
99-H4	83	HGSHDN	263	QSYDSRFTGSRV	4.80E-03			
99-E9	83	HGSHDN	262	QSYDSGFTGSRV	5.40E-03			
99-H7	83	HGSHDN	264	QSYPDGTPASRV	3.30E-03			
99-H11	83	HGSHDN	265	QSYSTHMPISRV	4.90E-03			
99-F6	83	HGSHDN	266	QSYDSGSTGSRV	4.90E-03			
99-F7	83	HGSHDN	267	QSYDNSYPIPSRV	4.80E-03			
99-F8	83	HGSHDN	268	QSYIRAPQV	3.70E-03			
99-F11	83	HGSHDN	262	QSYDSGFTGSRV	5.40E-03			
99-G7	83	HGSHDN	269	QSYLKSRAFSRV	4.80E-03			
99-G11	83	HGSHDN	270	QSYDSRFTGSRV	4.30E-03			
			124	QSYDRGETGSRV				
L3.3R3M-B1	83	HGSHDN	271	FTGSMV	5.46E+00			
L3.3R3M-B3	83	HGSHDN	272	FTGSMV	5.51E+00			
L3.3R3M-C6	83	HGSHDN	273	FTGFDG	6.17E+00			
L3.3R3M-F9	83	HGSHDN	274	TAPALS	4.99E+00			
L3.3R3M-G8	83	HGSHDN	275	SYPALR	5.55E+00			
L3.3R3M-H6	83	HGSHDN	276	NWPNRN	5.69E+00			
L3.3R3M-H10	83	HGSHDN	277	TAPSLI	5.35E+00			
L3.3R3M-A3	83	HGSHDN	278	FTGSMV	5.37E+00			
L3.3R3M-F8	83	HGSHDN	279	TTPRIR	4.99E+00			
L3.3R3M-G1	83	HGSHDN	280	FTGSMV	4.21E+00			
L3.3R3M-G7	83	HGSHDN	281	FTGSMV	4.24E+00			
L3.3R3M-H11	83	HGSHDN	282	MIPALT	3.95E+00			

10

20

30

40

表2

カ-)	H3 配列番号	H3	L3 配列番号	L3	Koff	RB IC50 (M)	PHA IC50 (M)	IFN IC50 (M)
Y61-L94N	109	CKT HGSHDN	283	QSYDRNTHPAL			8.00E-11	
Y61-L94F	109	CKT HGSHDN	284	QSYDRFTHPAL			6.00E-11	
Y61-L94Y	109	CKT HGSHDN	285	QSYDRYTHPAL		2.00E-11	2.00E-11	
Y61-L94Y IgG	109	CKT HGSHDN	285	QSYDRYTHPAL	1.27E-04	6.00E-11	5.00E-11	4.00E-11
Y61-L50Y	109	CKT HGSHDN	286	QSYDRGTHPAL		2.00E-11		2.00E-11
Y61-L50Y* IgG	109	CKT HGSHDN	286	QSYDRGTHPAL	6.98E-05		2.00E-11	3.00E-11
Y61-L50Y-H31E** IgG	109	CKT HGSHDN	286	QSYDRGTHPAL	2.99E-05		6.00E-11	2.00E-11
Y61-L50Y-H31E- L94Y** IgG	109	CKT HGSHDN	287	QSYDRYTHPAL	4.64E-05		1.00E-11	1.00E-11
J695 (Y61-L94Y- L50Y IgG*)	109	CKT HGSHDN	287	QSYDRYTHPAL	5.14E-05	5.00E-11	1.00E-11	5.00E-12

*CDR L2:L50Gカ5Y^
**CDR L2:L50Gカ5Y^:CDR HI:H31Sカ5E^

【表 5】

表3												
Kabat 番号	CDR H1					CDR H2					CDR H3	
	27	28	29	30	31	32	33	34	35	50	51	52
Y61 VH	F	T	F	S	S	Y	G	M	H	F	I	R
接触位置	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
高頻度変異位置	X	X	X							X		
Kabat 番号	CDR L1					CDR L2					CDR L3	
	24	25	26	27	27B	28	29	30	31	32	33	34
Y61 VL	S	G	G	R	S	N	I	G	S	N	T	V
接触位置	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
高頻度変異位置	X	X	X									
× 接触位置および/または高頻度変異位置 × Y61において変異された接触位置および/または高頻度変異位置												

10

20

30

【0451】

【表 6】

表4 過剰な遊離のIL-12p40の存在下での中和活性				
配列番号:	クローン	PHAアッセイIC 50 (M) p70: p40 1:0	PHAアッセイIC 50 (M) p70: p40 1:20	PHAアッセイIC 50 (M) p70: p40 1:50
VH: 47	136-15	2.00E-09	5.00E-09	4.00E-09
VL: 48				
VH: 51	149-5	6.50E-09	7.00E-09	4.00E-09
VL: 52				
VH: 53	149-6	9.00E-10	1.00E-09	1.00E-09
VL: 54				
VH: 84	149-7	3.50E-09	2.50E-09	4.00E-09
VL: 126				
VH: 23	Y61 IgG	1.80E-10		1.80E-10
VL: 24				
VH: 65	AO3 IgG1	2.50E-10		2.20E-10
VL: 66				
VH: 31	J695	1.00E-11		3.50E-11
VL: 32				

10

【実施例】

20

【0452】

[実施例1]

中等度から重度の尋常性乾癬の治療における、完全ヒトIL-12/IL-23モノクローナル抗体ABT-874の効力

ABT-874は、インターロイキン-12 (IL-12) およびIL-23に対する完全ヒト抗体である。ABT-874は、ともに乾癬 (Ps) の治療における有効性が確認された標的であるIL-12およびIL-23の両方に共通するp40サブユニットへ高い親和性で結合する。

【0453】

以下の研究の目的は、中等度から重度の尋常性乾癬を有する患者の治療におけるABT-874の皮下注射の効力を評価することであった。

30

【0454】

ベースラインにおいて10%以上の体表面積 (BSA) を冒す乾癬および12以上の乾癬面積および重度指数 (PASI) スコアを有する成人患者が、この12週の二重盲検プラセボ対照化試験への参加資格を有した。患者を6つの治療群の1つに無作為に割り振った。1) 100mg ABT-874、隔週 (eow) 12週間、2) 第0週目に1回200mg ABT-874を投薬、3) 毎週4週間、200mgのABT-874、4) 200mg ABT-874を隔週12週間、5) 200mg ABT-874を毎週12週間または6) プラセボ。一次的評価項目は、12週目でのPASI75以上の応答であった。他の有効性評価には、PASI50および医師の全体的評価 (PGA) が含まれた。一次的評価項目に合致した患者は、36週の盲検化された/再治療相に入り、応答の喪失までの時間に関して監視された。

40

【0455】

各治療群30人、合計180人の患者が研究に参加した。ベースラインの特徴は、治療群間で類似しており、中等度から重度の乾癬を示していた。(男性の%を除き、全て平均値): 年齢46歳、男性74%、乾癬の期間21年、PASI19および25%のBSAが罹患。12週目に、PASI75以上を達成している患者のパーセントは、プラセボと比べて、5つの各ABT-874治療群中の患者に関して、統計的に有意に大きかった (それぞれ、93%、63%、90%、93%、90%対3%、 $p < 0.001$ 、ITT)。さらに、PASI50以上を達成している患者のパーセントは、プラセボと比べて、5

50

つの各 A B T-874 治療群中の患者に関して、統計的に有意に大きかった（100%、77%、97%、97%および100%対17%、 $p < 0.001$ ）。12週における P A S I の平均%減少（改善）は、A B T-874 治療群において、それぞれ、90%、70%、92%、92%および90%であり、プラセボに対して26%であった。同様に、無／最小限の P G A を有する患者のパーセントは、A B T-874 治療群において、それぞれ、83%、50%、73%、87%および87%であり、プラセボに関して3%であった。

【0456】

結論として、A B T-874 は、中等度から重度の尋常性乾癬の治療において、プラセボより有意に効果的であった。

【0457】

〔実施例2〕

中等度から重度の尋常性乾癬の治療における、完全ヒト I L-12 / I L-23 モノクローナル抗体 A B T-874 の安全性および有効性

A B T-874 は、インターロイキン12（I L-12）および I L-23 に対する完全ヒト抗体である。A B T-874 は、乾癬（P s）の治療における有効性が確認された標的である I L-12 および I L-23 の両方に共通する p 40 サブユニットへ高い親和性で結合する。この第 I I 相の研究の目的は、中等度から重度の尋常性乾癬の治療における A B T-874 の皮下注射の有効性および安全性を評価することであった。

【0458】

10%以上の体表面積（B S A）を冒す乾癬および12以上の P A S I スコアを有する成人が、この12週の二重盲検プラセボ対照試験への参加資格を有した。患者を6つの治療群の1つに無作為に割り振った。1）100mg A B T-874、隔週（e o w）12週間、2）第0週目に1回200mg A B T-874 を投薬、3）毎週4週間、200mg の A B T-874、4）200mg A B T-874 を隔週で12週間、5）200mg A B T-874 を毎週12週間または6）プラセボ。一次的評価項目は、12週目での P A S I 75以上の応答であった。一次的評価項目に合致した患者は、36週の盲検化された／再治療相に入り、応答の喪失までの時間に関して監視された。54週を通じて、全ての患者を安全性に関して評価した。

【0459】

180人の患者（各治療群30人）が参加した。ベースラインの特徴は、治療群間で類似していた。（男性の%を除き平均値が表記されている。）：年齢46歳、男性74%、乾癬の期間21年、P A S I = 19および25%の B S A が罹患。12週目に、P A S I 75以上を有する患者のパーセントは、プラセボと比べて、5つの各 A B T-874 治療群で統計的に有意に大きかった（それぞれ、93%、63%、90%、93%、90%対3%、 $p < 0.001$ 、I T T）。12週の D B 相の間、A B T-874 群に対する感染性の有害効果は23から43%の範囲であり、プラセボ群に対する感染性の有害効果は23%であり、最も一般的なのは、鼻咽頭炎であった（A B T-874 に関して7から17%、プラセボに関して3%）。治療群間には、統計的に有意な差は存在しなかった。重大な感染性の有害効果は報告されず、死亡も発生しなかった。

【0460】

結論として、A B T-874 は、中等度から重度の尋常性乾癬の治療において、プラセボより有意に効果的であり、好ましい安全性特性を有するよう見受けられる。

【0461】

〔実施例3〕

中等度から重度の尋常性乾癬の治療における、完全ヒト I L-12 / I L-23 モノクローナル抗体 A B T-874 による応答の維持

12週の第 I I 相無作為化対照試験および36週の追跡期間において、A B T-874 の有効性および安全性を評価した。以下の実施例の目的は、中等度から重度の尋常性乾癬の治療において、A B T-874 の皮下注射のこの第 I I 相試験の2番目の12週の間に

10

20

30

40

50

治療を中断した後における応答の維持を分析することであった。

【0462】

10%以上の体表面積（BSA）を冒す乾癬および12以上のPASIスコアを有する成人が、この12週の二重盲検プラセボ対照化試験への参加資格を有した。患者を6つの治療群の1つに無作為に割り振った。

- 1) 100mg ABT-874、隔週（eow）12週間、
- 2) 第0週目に1回200mg ABT-874を投薬、
- 3) 200mgのABT-874、毎週4週間、
- 4) 200mg ABT-874、隔週12週間、
- 5) 200mg ABT-874を毎週12週間または
- 6) プラセボ。

10

【0463】

一次的評価項目は、12週目でのPASI75以上の応答であった。一次的評価項目に合致した患者は、36週の盲検化された／再治療相に入った。試験薬を用いた治療を中断し、応答の喪失までの時間（PASIスコアの減少、PASI50未満になるまでの36週の追跡期間中のいずれかの時間）に関して、患者を監視した。24週を通じて、PASI応答の維持を評価した。

【0464】

合計180人の患者（各治療群30人）が参加した。ベースラインの特徴は、治療群間で類似していた。（男性の％を除き平均値が表記されている。）：年齢46歳、男性74％、乾癬の期間21年、PASI=19および25％のBSAが罹患。

20

【0465】

12週目に、PASI75以上を有する患者のパーセントは、プラセボに比べて、5つの各ABT-874治療群において統計的に有意に高かった（表1）。24週目に、能動治療群におけるPASI75応答者の相当なパーセントが、少なくともPASI50応答を維持していた。

【0466】

【表7】

表1：ABT-874の24週有効性

	12週でPASI75以上	PASI応答の維持： 24週対12週
100mg隔週12週間	28/30 (93%) *	24/28 (86%)
200mg、1回投薬	19/30 (63%) *	15/19 (79%)
200mg隔週4週間	27/30 (90%) *	23/27 (85%)
200mg隔週12週間	28/30 (93%) *	26/28 (93%)
200mg隔週12週間	27/30 (90%) *	26/27 (96%)
プラセボ	1/30 (3%)	—

30

* p<0.001対プラセボ、NRI

【0467】

結論として、ABT-874は、中等度から重度の尋常性乾癬の治療において、プラセボより有意に効果的であった。PASI75応答者の相当なパーセントは、能動治療の中断後、24週の時点でこれらの応答を維持していた。

40

【0468】

【実施例4】

中等度から重度の慢性尋常性乾癬の治療における、完全ヒトIL-12/IL-23モノクローナル抗体ABT-874の安全性および有効性

以下の実施例の目的は、臨床的に安定な中等度から重度の慢性尋常性乾癬を有する患者の治療において、プラセボと比較したヒトIL-12/23モノクローナル抗体（ABT-874）の広範囲の用量の有効性および安全性を示すことであった。

50

【0469】

I. 材料と方法

A. 研究デザイン：以下の研究は、米国（16ヶ所）およびカナダ（8ヶ所）内の24の施設で行われた12週の複数施設、無作為化二重盲検第II相プラセボ対照化試験であった。ABT-874（Abbott Laboratories, Abbott Park, IL）は、IL-12/23p40サブユニットタンパク質に対して高い親和性を有する遺伝子操作された相補性決定領域を有するヒトモノクローナル抗体である。6つの治療の1つを与えるために、1:1:1:1:1:1の比で患者を無作為に割り振った。ABT-874の200mg、0週目に1回投薬（200mg×1）；12週間、隔週でABT-874の100mg（100mg隔週）；最初の4週間毎週、ABT-874の200mg；12週間、隔週でABT-874の200mg（200mg隔週）；12週間毎週、ABT-874の200mg（200mg毎週）またはプラセボ。12週後に、乾癬面積および重度指数応答の少なくとも75%の低下（PASI75）を達成した全ての患者が、36週の盲検化された観察／再治療相を続けた。

10

【0470】

B. 患者：患者は、18歳以上であり、少なくとも6ヶ月間の乾癬の臨床診断（患者の問診および研究者による身体検査を通じた診断の確認によって決定）、被験者の問診によって決定されたところにより、スクリーニング前の少なくとも2ヶ月間およびベースライン訪問時に安定な尋常性乾癬、ベースライン訪問時に10%以上の体表面積（BSA）が関与することによって定義される中等度から重度の尋常性乾癬、ベースライン訪問時に12以上のPASIスコアならびにベースライン訪問時に少なくとも中等度の疾病の医師の全般的評価（PGA）を有していた。

20

【0471】

全身性または生物学的抗IL-12療法への以前の曝露；非尋常性乾癬；ベースライン訪問時より前に、以下の療法を中断できないこと；少なくとも2週間前に、局所的な乾癬療法；少なくとも2週間前に、紫外線B光の光療法、少なくとも4週間前に、ソラーレー紫外光光療法、少なくとも4週間前に全身的治療および少なくとも12週間前に生物学的療法を受け；研究の間に、経口または注射可能コルチコステロイドの摂取が必要であり（安定な医学的症状に対する吸入コルチコステロイドは、許容された。）；スクリーニングの前の10年以内に入院を必要とする喘息の増悪；感染症または重度の感染症に対する危険因子；首尾よく治療された基底細胞癌腫（扁平上皮細胞癌の既往歴を有する患者は除外した。）または子宮頸部上皮内癌以外の悪性腫瘍の既往歴；または免疫グロブリンG含有因子（例えば、静脈内γグロブリン、融合タンパク質またはモノクローナル抗体）に対する大規模な免疫反応（例えば、血清病またはアナフィラキシー様反応）の既往歴を有していた場合には、患者は不適格であった。

30

【0472】

患者は、研究の間、掌、足の裏、顔、乳房下領域および鼠蹊部に対して、コルチコステロイド、無刺激性の（βまたはα-ヒドロキシ酸を含まない）皮膚軟化剤またはクラスV IもしくはV I Iの弱作用性局所コルチコステロイドを含有しない薬用シャンプーを用いた治療を継続することを許可された。これらの局所的な乾癬療法の適用は、研究訪問の24時間以内に行われるべきでなかった。ABT-874の投薬前の1ヶ月以内、研究の間、または研究薬の最後の用量が投与された後の1ヶ月間、生ウイルス因子を用いたワクチン接種は許容されなかった。

40

【0473】

以下の臨床的に重要な異常な検査結果のいずれかが発生した場合には、患者を研究から直ちに離脱させた。正常の上限の5倍超のアスパラギン酸トランスアミナーゼまたはアラニントランスアミナーゼ、正常の上限の3倍超の血清総ビリルビン、正常の上限の3倍超の血清クレアチン；正常の上限の5倍超のクレアチンホスホキナーゼ；8g/dL未満のヘモグロビン； 2×10^9 /L未満の白血球細胞数または 75×10^9 /L未満の血小板数。

50

【0474】

C. 有効性の評価：一次的有効性評価は、12週の時点でPASI75応答（ベースラインスコアと比較したPASIスコアの少なくとも75%の低下と定義）を達成する患者のパーセントであった。PASIは、（紅斑、硬化および落屑の観点での）乾癬性病変の重度およびBSA関与の程度の指標である。PASIスコアは、0（乾癬なし）から72（重度の疾病）までの範囲である（Fredriksson T, Pettersson U. *Dermatologica* 1978; 157:238-44）。他の有効性指標には、1、2、4および8週の時点で少なくともPASI75を達成した患者のパーセント；1、2、4、8および12週の時点で少なくともPASI50またはPASI90を達成した患者のパーセント；ならびに12週および1、2、4および8週の時点で、無のまたは最小限のPGAを達成した患者のパーセントが含まれた。PGAは、0（疾病なしまたは無）から5（極めて重度）にわたる6点の尺度で疾病の重度を測定する（Ko H-S. *Clinical trial design in psoriasis. Presented at: 49th Meeting of the Dermatologic and Ophthalmologic Advisory Committee; March 20, 1998; Bethesda, MD*）。

10

【0475】

D：安全性の評価：研究を通じて、有害な現象、研究データおよびバイタルサインを評価した。感染症、悪性疾患および免疫反応の徴候に関して、患者を詳しく監視した。治療一緊急の有害な現象は、0週と最後の非喪失（nonmissing）研究薬物投薬から45日後または最初の再治療投薬（36週の試験へ継続した患者の場合）から1日前のうち早い方との間に行った現象として定義した。

20

【0476】

E. 統計学的解析：標本のサイズは、nQuery Advisor^(R) 4.0（Statistical Solutions, Saugus, MA）を用いて計算した。プラセボ群の患者の15%が12週目にPASI75応答を達成すると仮定して、研究の設計者は、0.05両側有意差水準で90%の検出力を有するFisherの正確確率検定を用いて、治療群からの少なくとも45%の差を検出するのに、各投薬群内の26の標本サイズが十分であることを確定した。研究は、約180人の患者（各群中に30人の患者）が参加するように設計された。

30

【0477】

治療企図（Intention-to-treat）集団は、0週に無作為化され、研究薬の少なくとも1回の注射を与えられた全ての患者を含んだ。有効性分析のために、この集団を使用した。全ての検定は、 $\alpha = 0.05$ で行った。全ての有効性分析に対して、非応答者のデータ補完を使用した。いずれかの訪問時にPASIまたはPGAスコアを喪失しているあらゆる患者は、その訪問時における非応答者と考えた。喪失したデータの影響を評価するために、最終観察繰越法を用いて、12週データの感度解析を完全にした。多重性を調整するために、12週でのPASI75応答の一次解析は、以下の逐次的順序を用いて行った。200mg毎週対プラセボ、200mg隔週対プラセボ、100mg隔週対プラセボ、200mg×4対プラセボおよび200mg×1対プラセボ。ベースラインPASIスコアと治療群を因子として用い、分散分析を使用して、PASIスコアによる平均パーセント変化に関する各ABT-874治療群とプラセボ群の間の治療差を評価した。研究薬の少なくとも1回の注射を受けた全ての患者を含む安全性集団を用いて、安全性解析を行った。

40

【0478】

II. 結果

A. 患者：合計180人の患者が参加し、6つの治療群のうちの1つに無作為に振り分けた（図1）。患者の大半（プラセボ治療された患者の76.7%およびABT-874治療群の全患者の98%）は、研究の12週部分を完了した。

【0479】

50

人口学的特徴および疾病の活性に関して、患者は、治療群にわたって十分に釣り合いを取らせた（表1）。患者は、主に、男性（74.4%）および白人（92.2%）であった。平均BSA関与は25%であり、平均PASISコアは18.8であった。

【0480】

B. 有効性：12週目でのPASIS75応答の一次的評価項目を達成する患者のパーセントは、プラセボ（3.3%、30人のうち1人）と比べて、ABT-874治療群の全て（200mg×1：63.3%、30人のうち19人；100mg隔週：93.3%、30人のうち28人；200mg×4：90.0%、30人のうち27人；200mg隔週：93.3%、30人のうち28人；200mg毎週：90.0%、30人のうち27人）で、統計学的に有意に大きかった（ $p < 0.001$ ）。この試験の相対的に短い期間 10
に関して、全てのABT-874治療群中のPASIS75応答は、200mg×1治療群を除き、同様であった（図2）。

【0481】

人口統計学的要素（性別、年齢、人種および体重）、ベースライン疾病特性（乾癬性関節炎の既往歴、BSAおよびPASISコア）および研究治療を受けている12ヶ月内の乾癬に対するベースライン治療（全身生物学的および非生物学的、局所的および光治療）による亜群解析は、様々な亜群内のABT-874治療された患者が12週におけるPASIS75応答の高いレベルを一貫して達成することを示した。

【0482】

より高いABT-874用量群のほぼ100%が、12週までに少なくともPASIS50 20
応答を達成した（200mg×1：76.7%、30人のうち23人；100mg隔週：100.0%、30人のうち30人；200mg×4：96.7%、30人のうち29人；200mg隔週：96.7%、30人のうち29人；200mg毎週：100.0%、30人のうち30人；プラセボ：16.7%、30人のうち5人；プラセボとの各比較に関して $p < 0.001$ ）。以下のように、プラセボと比較した場合、12週において少なくともPASIS90 30
応答を達成する患者のパーセントは、ABT-874治療群の1つ（200mg×1）を除く全てで統計学的に有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。200mg×1：16.7%、30人のうち5人；100mg隔週：53.3%、30人のうち16人；200mg×4：63.3%、30人のうち19人；200mg隔週：76.6%、30人のうち23人；200mg毎週：53.3%、30人のうち16人；および 30
プラセボ：0%、30人のうち0人。さらに、12週までに、全てのABT-874治療群中の有意に多くの（ $p < 0.001$ ）患者が、以下のように、プラセボ群内の患者と比べて、無または最小限のPGA評点を達成した。プラセボ3.3%、30人のうち1人に対して、200mg×1：50.0%、30人のうち15人；100mg隔週：83.3%、30人のうち25人；200mg×4：73.3%、30人のうち22人；200mg隔週：86.7%、30人のうち26人；200mg毎週：86.7%、30人のうち26人。

【0483】

12週でPASIS100 40
応答の一次的評価項目を達成する患者のパーセントは、プラセボ（0%、30人のうち0人）と比べて、以下のABT-874治療群（200mg隔週：46.7%、30人のうち14人；200mg毎週：36.7%、30人のうち11人）において統計学的に有意に大きかった（ $p < 0.001$ ）。

【0484】

ABT-874に対する応答は、迅速であった。全てのABT-874治療群に対して、ベースラインからのPASISコアによる平均改善パーセンテージは時間が経過するとともに増加し（図3）、それぞれの時点で、プラセボと比較して、各ABT-874治療群に対して統計学的に有意に大きかった（ $p < 0.001$ 、1週での100mg隔週群を除く（ $p = 0.023$ ）。）

【0485】

C. 安全性：ABT-874治療は、一般に、良好に耐受された（表2）。ABT-8 50

74で治療された1人の患者(0.7%)が、局所的な皮膚の変色のために研究を中断した。プラセボで治療された2人の患者(6.7%)が研究を中断した(1人は乾癬性関節症のため、および1人は卵巣癌のため)。2人(1.1%)の患者が、深刻な有害現象(AE)を経験した。1人のプラセボ治療された患者は37日目に卵巣癌と診断され、1人のABT-874治療された患者(200mg×1)は10日目に肋軟骨炎と診断された。心筋梗塞または脳梗塞を経験した患者は存在せず、死亡例も存在しなかった。

【0486】

ABT-874のいずれかの用量を与えた患者は、少なくとも研究薬と関連する可能性がある有害現象を経験する可能性がプラセボを与えた患者より有意に高かった(ABT-874:36.0%、150人のうち54人;プラセボ:10.0%、30人のうち3人;表2)($p=0.033$)。これらの有害現象の多くは注射部位と関連していた(注射部位の反応、紅斑、掻痒または炎症)。

10

【0487】

有害現象の多くは穏やかであった(ABT-874治療された患者の46.0%「150人のうち69人」に穏やかな有害現象が起こり、プラセボ治療された患者の30.0%「30人のうち9人」)。最も一般的な有害現象は、ABT-874のいずれかの用量で治療された患者の16.7%(150人のうち25人)に起こった注射部位反応であった(プラセボ治療された患者には注射部位反応は報告されなかった; $p=0.028$;表3)。プラセボ治療された患者と比べた、ABT-874治療患者中での他の有害現象の発生率の間には統計学的に有意な差は存在しなかった。次に最も頻繁に報告された有害現象は、鼻咽頭炎および上部気道感染であった。

20

【0488】

全ての患者の32.8%(180人のうち59人)によって、感染性の有害現象が報告された(プラセボ:23.3%、30人のうち7人;全てのABT-874治療された患者:34.7%、150人のうち52人)。全てのABT-874治療群に対して報告された最も一般的な感染性の有害現象は、鼻咽頭炎(12.0%、150人のうち18人)、上部気道感染(10.7%、150人のうち16人)ならびに気管支炎およびウイルス感染(いずれも2.7%、150人のうち4人)であった。深刻な感染性の有害現象は報告されなかった。

【0489】

2人の患者が、研究の間に悪性腫瘍を報告した。1人のプラセボ治療された患者が卵巣癌と診断され、129日の時点で進行中であった。1人のABT-874治療された患者(200mg×4)は、非悪性黒色腫皮膚癌(扁平上皮細胞癌)と診断され、133日に除去された。この患者に対する医学的な既往歴には、2005年3月における両性皮膚増殖の除去が含まれた。

30

【0490】

プラセボと比べて、臨床的に重要な血液学、化学(血中グルコース濃度を含む。)またはバイタルサインの変化は存在しなかった。

【0491】

【表 8】

表 1 : ベースライン人口学的要素及び臨床的特徴

特徴	治療群						全てのABT- 874 N=150
	プラセボ N=30	200mg×1 N=30	100mg eow N=30	200mg×4 N=30	200mg eow N=30	200mg 毎週 N=30	
年齢、才	49±14. 4	52±12. 0	45±13. 8	43±13. 8	44±16. 0	46±14. 0	46±14. 1
男性、数 (%)	22 (73. 3)	23 (76. 7)	22 (73. 3)	21 (70. 0)	23 (76. 7)	23 (76. 7)	112 (74. 7)
白人、数 (%)	28 (93. 3)	25 (83. 3)	28 (93. 3)	27 (90. 0)	30 (100. 0)	28 (93. 3)	138 (92. 0)
体重、kg	89±17. 6	94±21. 2	94±17. 9	92±27. 8	93±24. 1	95±18. 0	94±21. 9
乾癬の期間、年	21±12. 4	20±13. 2	24±14. 6	22±14. 2	18±11. 5	18±10. 9	21±13. 0
PASIスコア	16±2. 9	18±6. 7	20±6. 3	20±7. 6	20±6. 2	19±6. 3	19±6. 6
罹患したBSA、%	21±9. 2	24±13. 6	28±15. 7	24±13. 0	29±16. 8	23±12. 6	26±14. 5
PGA、数 (%)							
軽度	1 (3. 3)	0	0	0	0	0	0
中度	20 (66. 7)	19 (63. 3)	17 (56. 7)	13 (43. 3)	15 (50. 0)	17 (56. 7)	81 (54. 0)
重度	9 (30. 0)	11 (36. 7)	12 (40. 0)	14 (46. 7)	13 (43. 3)	11 (36. 7)	61 (40. 7)
乾癬の既往歴、数 (%)	9 (30. 0)	7 (23. 3)	12 (40. 0)	9 (30. 0)	6 (20. 0)	9 (30. 0)	43 (28. 7)
以前の乾癬治療、*数 (%)							
局所療法	19 (63. 3)	21 (70. 0)	26 (86. 7)	15 (50. 0)	21 (70. 0)	23 (76. 7)	106 (70. 7)
光療法	1 (3. 3)	6 (20. 0)	4 (13. 3)	4 (13. 3)	3 (10. 0)	5 (16. 7)	22 (14. 7)
全身非生物学的	6 (20. 0)	4 (13. 3)	7 (23. 3)	5 (16. 7)	6 (20. 0)	8 (26. 7)	30 (20. 0)
全身生物学的	3 (10. 0)	3 (10. 0)	7 (23. 3)	6 (20. 0)	4 (13. 3)	7 (23. 3)	27 (18. 0)

別段の記載がなければ、値は、平均±標準偏差である。*研究治療前の過去12ヶ月以内。BSA=体表面積；eow=隔週；PASI=乾癬面積及び重度指数；

PGA=医師の全体的評価；P s A=乾癬性関節炎

【表 9】

表 2：臨床的な治療によって発生した有害現象のまとめ

現象	治療群					
	プラセボ N=30		200mg x 1 N=30		200mg x 4 N=30	
	100mg eow N=30		200mg eow N=30		200mg eow N=30	
全てのAE	18 (60. 0)	18 (60. 0)	22 (73. 3)	21 (70. 0)	21 (70. 0)	19 (63. 3)
少なくとも薬物に 関連する可能性が ある全てのAE*	3 (10. 0)	9 (30. 0)	12 (40. 0)	14 (46. 7)	11 (36. 7)	8 (26. 7)
全ての重度のAE	3 (10. 0)	1 (3. 3)	0	0	0	1 (3. 3)
全ての深刻なAE†	1 (3. 3)	1 (3. 3)	0	0	0	0
研究薬の中断をも たらず全てのAE	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	0	0	0
少なくとも薬物に 関連する可能性が ある*、深刻な全て のAE	0	0	0	0	0	0
全ての感染性AE	7 (23. 3)	7 (23. 3)	9 (30. 0)	13 (43. 3)	13 (43. 3)	10 (33. 3)
全ての深刻な感染 性AE	0	0	0	0	0	0
全ての悪性新生物	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

*研究者によって評価。†深刻な有害現象には、以下のものが含まれた。死亡をもたらした全ての現象、生命を脅かす全ての現象、あらゆる期間の入院をもたらした現象、患者が入院している間に発生し、入院の延長をもたらした全ての現象、持続的な若しくは重大な障害をもたらした全ての現象又は深刻な結果を防ぐために、医療的又は外科的介入を必要とした全ての重要な医学的現象。AE＝有害現象。eow＝隔週。

【表 1 0】

表 3 : A B T - 8 7 4 の何れかの投薬量で治療された患者の降順頻度による、あらゆる処置群中の 5 %以上の発生率を有する治療によって発生した有害現象

治療群							
	プラセボ N=30	200mg×1 N=30	100mg eow N=30	200mg×4 N=30	200mg eow N=30	200mg 毎週 N=30	全てのABT- 874 N=150
現象							
注射部位の反応	0	2 (6. 7)	7 (23. 3)	5 (16. 7)	7 (23. 3)	4 (13. 3)	25 (16. 7)
鼻咽頭炎	1 (3. 3)	4 (13. 3)	4 (13. 3)	3 (10. 0)	2 (6. 7)	5 (16. 7)	18 (12. 0)
上部気道感染	2 (6. 7)	2 (6. 7)	4 (13. 3)	3 (10. 0)	5 (16. 7)	2 (6. 7)	16 (10. 7)
頭痛	2 (6. 7)	5 (16. 7)	0	1 (3. 3)	3 (10. 0)	2 (6. 7)	11 (7. 3)
注射部位の痒み	0	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	7 (4. 7)
注射部位の紅斑	0	0	0	4 (13. 3)	2 (6. 7)	1 (3. 3)	7 (4. 7)
注射部位の炎症	0	1 (3. 3)	3 (10. 0)	2 (6. 7)	0	0	6 (4. 0)
疲労	0	2 (6. 7)	2 (6. 7)	0	0	1 (3. 3)	5 (3. 3)
四肢の疼痛	0	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	4 (2. 7)
関節痛	0	2 (6. 7)	0	0	0	2 (6. 7)	4 (2. 7)
ウイルス感染	0	0	0	2 (6. 7)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	4 (2. 7)
気管支炎	0	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	4 (2. 7)
吐き気	1 (3. 3)	0	3 (10. 0)	0	0	0	3 (2. 0)
外耳炎	0	0	0	0	2 (6. 7)	0	2 (1. 3)
嘔吐	1 (3. 3)	0	0	2 (6. 7)	0	0	2 (1. 3)
尿路感染	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	0	0	2 (1. 3)
単純ヘルペス	0	0	2 (6. 7)	0	0	0	2 (1. 3)
四肢傷害	0	2 (6. 7)	0	0	0	0	2 (1. 3)
痒み	2 (6. 7)	0	0	0	0	0	0

*研究者による評価。

本実施例に記載されている第 I I 相、複数施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験は、中等度から重度の慢性尋常性乾癬の治療における統計学的におよび臨床的に有意な A B T-874 の有効性を示した。A B T-874 200mg×1 治療群を除き、全ての A B T-874 治療群中の患者の 90% またはそれ以上が、プラセボ治療された患者の 3.3% と比べて、12 週までに、P A S I 75 またはそれ以上を達成した。研究薬を 1 回だけ投薬された群 (200mg×1) でさえ、患者の過半数 (63.3%) は、12 週までに、少なくとも P A S I 75 を達成した。さらに、A B T-874 で治療された患者のほぼ 100% が、12 週までに P A S I 50 またはそれ以上に達し、これは、臨床的に有意な改善であると考えられる (C a r l i n C S, F e l d m a n S R, K r u e g e r J G, M e n t e r A, K r u e g e r G G. J A m A c a d D e r m a t o l 2004; 50:859-66)。P A S I 90 および無または最小限の P G A などの他の二次的評価項目に対する結果は、一次的有效性分析と合致しており、一次的有效性分析を支持した。

10

【0495】

A B T-874 に対する応答は、迅速であった。プラセボおよび A B T-874 治療された患者間での統計学的に有意な分離は、P A S I スコアによる平均改善パーセンテージに関して、早くも 1 週目に起こった。A B T-874 200mg×1 および 200mg×4 投薬群内の患者に対してさえ、試験の 12 週期間にわたって改善が維持された。

【0496】

A B T-874 は良好に耐容され、多くの有害現象は穏やかであった。A B T-874 治療された患者は研究薬と少なくとも関連する可能性がある有害現象を経験する可能性が有意に高かったが、これらの多くは注射部位に関連する有害現象 (注射部位反応、紅斑、掻痒または炎症) であった。A B T-874 の増加した用量と有害現象の増大した発生率との間には、明白な関連は存在しなかった。注目すべきことに、心筋梗塞または脳梗塞は存在しなかった。

20

【0497】

抗 I L-12/23 抗体を与えた患者に関して、免疫関連現象は特に興味深い。最も頻繁に報告された感染性の有害現象は、鼻咽頭炎、上部気道感染、気管支炎およびウイルス性感染であった。この試験の実施期間にわたって、深刻な感染性の有害現象は報告されなかった。研究の間に診断された 2 つの悪性腫瘍のうち、プラセボ治療された患者中に卵巣癌が診断され、良性皮膚増殖の既往歴を有する A B T 874 治療患者中に非悪性黒色腫皮膚癌が診断された。

30

【0498】

要約すると、A B T-874 は、中等度から重度の慢性尋常性乾癬を有する患者の治療に対して、統計学的におよび臨床的に有意な有用性を示し、良好に耐容された。

【0499】

[実施例 5]

中等度から重度の尋常性乾癬の治療における、完全ヒト I L-12/-23 モノクローナル抗体 A B T-874 による応答の維持

12 週の第 I I 相無作為化対照試験および 36 週の追跡相において、A B T-874 の有効性および安全性を評価した。以下の実施例の目的は、中等度から重度の尋常性乾癬の治療において、A B T-874 の皮下注射のこの第 I I 相試験の 2 番目の 12 週の間に治療を中断した後における応答の維持を分析することであった。

40

【0500】

体表面積 (B S A) の 10% 以上を冒す乾癬および 12 以上の P A S I スコアを有する成人が、この 12 週の二重盲検プラセボ対照試験への参加資格を有した。患者を 6 つの治療群の 1 つに無作為に割り振った。

- 1) 100mg A B T-874、隔週 (e o w) 12 週間、
- 2) 第 0 週目に 1 回 200mg A B T-874 投薬、
- 3) 毎週 4 週間、200mg A B T-874、

50

- 4) 隔週で12週間、200mg ABT-874
 5) 毎週12週間、200mg ABT-874または
 6) プラセボ。

【0501】

一次的評価項目は、12週目でのPASI75以上の応答であった。一次的評価項目に合致した患者は、36週の盲検化された／再治療相に入った。研究薬を用いた治療を中断し、36週の追跡期間の間の様々な時点で、PASI50、PASI75およびPASI90応答などのPASIスコアに関して患者を監視した。24週を通じて、PASI応答の維持を評価した。

【0502】

合計180人の患者（各治療群30人）が参加した。ベースラインの特徴は、治療群間で類似していた。（男性の％を除き、全て平均値で表されている。）：年齢46歳、男性74％、乾癬の期間21年、PASI=19および25％のBSAが罹患。

【0503】

12週目に、PASI75以上の患者のパーセントは、プラセボに比べて、5つの各ABT-874治療群において統計的に有意に高かった（表4）。24週目に、能動治療群におけるPASI75応答者の相当なパーセントが、少なくともPASI50以上のPASIスコアを維持していた。さらに、能動治療群中のPASI75応答者の相当なパーセントは、少なくともPASI75以上のPASIスコアおよびPASI90以上のPASIスコアも維持していた（表4および図4AからC）。24週の期間にわたって、PASI75応答を維持する患者のパーセントが、図4Dに図示されている。

【0504】

【表11】

表4：ABT-874の24週有効性

	12週でPASI 75以下	PASI50応答 以上の維持： 24週対12週	PASI75応答 以上の維持： 24週対12週	PASI90応答 以上の維持： 24週対12週
100mg 隔週1 2週間	93%*	71%	60%	33%
200mg、1回投 薬	63%*	68%	23%	7%
200mg 毎週4 週間	90%*	82%	60%	23%
200mg 隔週1 2週間	93%*	89%	73%	53%
200mg 毎週1 2週間	90%*	85%	83%	57%
プラセボ	3%	—	7%	7%

*P<0.001対プラセボ、NRI。

【0505】

結論として、ABT-874は、中等度から重度の尋常性乾癬の治療において、プラセボより有意に効果的であった。PASI75応答者の相当なパーセントが、能動治療の中断後、24週の時点で、PASI50以上、PASI75以上およびPASI90以上の応答を維持していた。

【0506】

〔実施例6〕

中等度から重度の尋常性乾癬の治療における、完全ヒトIL-12／-23モノクローナル抗体ABT-874による再治療応答の維持

12週の初期治療相および初期治療に対して応答した患者の36週再治療相を含む48週の第II相無作為化対照化試験において、ABT-874の有効性および安全性を評価

した。最初の12週の有効性の結果および応答の維持の結果は、上記実施例に記載されている。以下の実施例の目的は、中等度から重度の尋常性乾癬の治療において、ABT-874の皮下注射のこの第II相研究の初期応答を失った患者での36週再治療／追跡相の間の再治療の応答を調べることであった。以下の実施例のさらなる目的は、48週を通じて、中等度から重度の尋常性乾癬の治療におけるABT-874の皮下注射の安全性を調べることであった。

【0507】

ベースラインにおいて、人口学的要素および臨床的特徴は治療群にわたって類似していた（下表5に要約されている。）

【0508】

【表 1 2】

表5：ベースライン人口学的要素及び臨床的特徴

特徴	治療群						
	プラセボ N=30	200mg x 1 N=30	100mg eow N=30	200mg x 4 N=30	200mg eow N=30	200mg 毎週 N=30	全てのABT-874 N=150
年齢、才	49 (14. 4)	52 (12. 0)	45 (13. 8)	43 (13. 8)	44 (16. 0)	46 (14. 0)	46 (14. 1)
性別、数 (%) 男性	22 (73)	23 (77)	22 (73)	21 (70)	23 (77)	23 (77)	112 (75)
人種、数 (%) 白人	28 (93)	25 (83)	28 (93)	27 (90)	30 (100)	28 (93)	138 (92)
体重、kg	89 (17. 6)	94 (21. 2)	94 (17. 9)	92 (27. 8)	93 (24. 1)	95 (18. 0)	42 (21. 9)
乾癬の期間、年	21 (12. 4)	20 (13. 2)	24 (14. 6)	22 (14. 2)	18 (11. 5)	18 (10. 9)	21 (13. 0)
PASISコア							
平均 (標準偏差)	16 (2. 9)	18 (6. 7)	20 (6. 3)	20 (7. 6)	20 (6. 2)	19 (6. 3)	19 (6. 6)
中央値、IQ	16. 1、3. 8	15. 0、7. 5	18. 7、7. 4	17. 0、10. 2	18. 0、10. 0	15. 8、5. 8	17. 3、8. 0
罹患したBSA、%							
平均 (標準偏差)	21 (9. 2)	24 (13. 6)	28 (15. 7)	24 (13. 0)	29 (16. 8)	23 (12. 6)	26 (14. 5)
中央値、IQ	17. 5、13. 0	17. 5、16. 0	22. 5、19. 5	20. 3、17. 0	22. 0、24. 5	19. 5、17. 0	20. 0、21. 0
PGA、数 (%) †							
軽度	1 (3)	0	0	0	0	0	0
中度	20 (67)	19 (63)	17 (57)	13 (43)	15 (50)	17 (57)	81 (54)
重度	9 (30)	11 (37)	12 (40)	14 (47)	13 (43)	11 (37)	61 (41)
乾癬の既往歴、数 (%)	9 (30)	7 (23)	12 (40)	9 (30)	6 (20)	9 (30)	43 (29)
以前の乾癬治療、数 (%)							
局所療法	19 (63)	21 (70)	26 (87)	15 (50)	21 (70)	23 (77)	106 (71)
光療法	1 (3)	6 (20)	4 (13)	4 (13)	3 (10)	5 (17)	22 (15)
全身非生物学的	6 (20)	4 (13)	7 (23)	5 (17)	6 (20)	8 (27)	30 (20)
全身生物学的	3 (10)	3 (10)	7 (23)	6 (20)	4 (13)	7 (23)	27 (18)

BSA、体表面積；P s A、乾癬性関節炎。

* 値は、そうでないと記載しない限り平均 (SD) である。

† データは、5つの可能なカテゴリーのうちの3つだけについて示し、よって、各群について30まで合計しない。

研究治療の前12ヶ月以内。

10 %以上の体表面積を冒す乾癬、および12以上の乾癬面積および重度指数(PASI)スコアを有する成人を、6つの治療群の1つに無作為に割り当てた。1) 0週目に、200mg用量のABT-874を1回；2) 隔週に12週間ABT-874の100mg；3) 毎週4週間ABT-874の200mg；4) 隔週に12週間ABT-874の200mg；5) 毎週12週間ABT-874の200mgまたは6) プラセボ。一次的評価項目は、12週目でのPASI75以上の応答であった。一次的評価項目に合致した患者は、36週の再治療相に進んだ。研究薬を用いた治療を中断し、12から36週の間に応答を失った(PASI50以下)患者は、最初の12週の間に割り当てられたのと同じ投薬治療計画を用いた再治療を受けた。再治療は、12週間継続した。治療に関わらず、研究の持続期間全体にわたって、または中断まで、全ての患者を監視した。

10

【0510】

最初に参加した180人のうち、130人(プラセボ1人)が再治療相に進み、58人(全てABT-874)が再治療を受けた。12週の時点でPASI75以上を達成し、次いで、再治療から12週後に再び、PASI75以上を達成した患者のパーセントは、各群について以下のとおりであった。それぞれ、1回の200mg投薬、63%対55%；100mg隔週、93%対94%、200mg毎週4週間、90%対69%；200mg隔週、93%対75%；および200mg毎週、90%対83%。再治療を受けた合計58人の患者のうち、76%が、再治療後12週の時点でPASI75以上を達成した。

【0511】

再治療を受けた患者に対する経時的なPASIスコアの改善が、図5AからBに図示されている。具体的には、図5Aは、PASI応答者における、4週から12週までのPASIスコアのベースラインからの平均改善パーセンテージを示しており、図5Bは、PASI75応答者における、再治療後の4週から12週までのPASIスコアのベースラインからの平均改善パーセンテージを示している。

20

【0512】

再治療から12週後の時点でPASI50以上を達成した患者のパーセントは、各群に対して以下のとおりであった。1回200mg投薬、82%；100mg隔週、100%；200mg毎週4週、77%；200mg隔週、83%および200mg毎週、100%。再治療を受けた合計58人の患者のうち、88%が、再治療から12週後の時点でPASI50以上を達成した。

30

【0513】

再治療後の12週の時点で「無」または「最小限」のPGAを達成した患者のパーセントは、各群に対して以下のとおりであった。1回200mg投薬、36%；100mg隔週、75%；200mg毎週4週、62%；200mg隔週、67%および200mg毎週、83%。再治療を受けた合計58人の患者のうち、64%が、再治療から12週後の時点で、「無」または「最小限」のPGAを達成した。

【0514】

48週を通じて、少なくとも1つの治療群中に5%以上発生する有害現象(AE)は、降順で、鼻咽頭炎、注射部位反応、上部気道感染、頭痛、高血圧および関節痛であった。48週を通じた治療によって発生した有害現象の概要が、下表6中に示されている。いずれかの治療群中に5%以上の発生率を有する治療によって発生した有害効果の概要は、下表7に示されている。

40

【0515】

【表 1 3】

表 6 : 4 8 週を通じて治療によって発生した有害現象の概要

現象	プラセボ n=30 数 (%)	200mg×1 n=30 数 (%)	100mg eow n=30 数 (%)	200mg×4 n=30 数 (%)	200mg eow n=30 数 (%)	200mg n=30 数 (%)	毎週 200mg n=30 数 (%)	全てのABT N=150 数 (%)
全てのAE	18 (60. 0)	20 (66. 7)	25 (83. 3)	25 (83. 3)	25 (83. 3)	21 (70. 0)	116 (77. 3)	
少なくとも薬物に関連 する可能性がある全ての AE†	4 (13. 3)	9 (30. 0)	16 (53. 3)	16 (53. 3)	13 (43. 3)	10 (33. 3)	64 (42. 7)	
全ての重度のAE	4 (13. 3)	1 (3. 3)	0	2 (6. 7)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	5 (3. 3)	
全ての深刻なAE	1 (3. 3)	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	4 (2. 7)	
研究薬の中断をもたら す全てのAE	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	0	0	0	1 (0. 7)	
少なくとも薬物に関連 する可能性がある深刻 な全てのAE†	0	0	0	0	1 (3. 3)	0	1 (0. 7)	
全ての感染性AE	7 (23. 3)	10 (33. 3)	12 (40. 0)	14 (46. 7)	16 (53. 3)	10 (33. 3)	62 (41. 3)	
全ての深刻な感染性A E	0	0	0	0	1 (3. 3)	0	1 (0. 7)	
全ての悪性AE	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	0	0	1 (0. 7)	
全てのリンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	
全ての非悪性黒色腫皮 膚癌	0	0	0	1 (3. 3)	0	0	1 (0. 7)	
全ての注射部位反応関 連AE	0	4 (13. 3)	11 (36. 7)	12 (40. 0)	11 (36. 7)	6 (20. 0)	44 (29. 3)	
死亡	0	0	0	0	0	0	0	

* プラセボデータは、研究の最初の12ヶ月についてのみである；全ての12週のデータは、以前に報告した。

† 検査員による評価。

AE、有害な現象。

【表 1 4】

表 7 : 4 8 週を通じたあらゆる処置群中で 5 % 又はそれ以上の発生率を有する治療によって発生した有害現象

現象	プラセボ n=30 数 (%)	200mg x 1 n=30 数 (%)	100mg eow n=30 数 (%)	200mg x 4 n=30 数 (%)	200mg eow n=30 数 (%)	200mg n=30 数 (%)	全ての ABT N=150 数 (%)
注射部位の反応	0	2 (6. 7)	7 (23. 3)	8 (26. 7)	8 (26. 7)	4 (13. 3)	29 (19. 3)
鼻頭炎	1 (3. 3)	5 (16. 7)	6 (20. 0)	3 (10. 0)	4 (13. 3)	5 (16. 7)	23 (15. 3)
上部気道感染	2 (6. 7)	2 (6. 7)	5 (16. 7)	3 (10. 0)	5 (16. 7)	2 (6. 7)	17 (11. 3)
頭痛	2 (6. 7)	5 (16. 7)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	3 (10. 0)	2 (6. 7)	12 (8. 0)
注射部位の紅斑	0	0	1 (3. 3)	4 (13. 3)	2 (6. 7)	1 (3. 3)	8 (5. 3)
注射部位の痒み	0	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	7 (4. 7)
注射部位の炎症	0	1 (3. 3)	3 (10. 0)	2 (6. 7)	0	0	6 (4. 0)
関節痛	1 (3. 3)	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	0	2 (6. 7)	5 (3. 3)
ウイルス感染	0	0	0	2 (6. 7)	2 (6. 7)	1 (3. 3)	5 (3. 3)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (3. 3)	0	2 (6. 7)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	5 (3. 3)
疲労	0	2 (6. 7)	2 (6. 7)	0	0	1 (3. 3)	5 (3. 3)
高トリグリセリド血症	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	0	0	5 (3. 3)
四肢の疼痛	0	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	4 (2. 7)
気管支炎	0	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	4 (2. 7)
咽頭腺腫部の痛み	0	2 (6. 7)	0	0	0	1 (3. 3)	3 (2. 0)
インフルエンザ	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	0	2 (6. 7)	0	3 (2. 0)
背中の痛み	0	0	1 (3. 3)	0	2 (6. 7)	0	3 (2. 0)
増加した血中トリグリセ リド	1 (3. 3)	0	0	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	3 (2. 0)
尿路感染	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	1 (3. 3)	0	3 (2. 0)
不眠	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	1 (3. 3)	1 (3. 3)	0	3 (2. 0)
吐き気	2 (6. 7)	0	3 (10. 0)	0	0	0	3 (2. 0)
薬泡	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	0	0	3 (2. 0)
胃腸炎	0	0	0	0	0	2 (6. 7)	2 (1. 3)
鼻漏	0	0	0	0	0	2 (6. 7)	2 (1. 3)
外耳炎	0	0	0	0	2 (6. 7)	0	2 (1. 3)
嘔吐	1 (3. 3)	0	0	0	0	0	2 (1. 3)
高コレステロール血症	0	0	0	2 (6. 7)	0	0	2 (1. 3)
血圧増加	0	0	2 (6. 7)	0	0	0	2 (1. 3)
処置痛	0	0	2 (6. 7)	0	0	0	2 (1. 3)
四肢傷害	0	2 (6. 7)	0	0	0	0	2 (1. 3)
痒み	2 (6. 7)	0	0	0	0	1 (3. 3)	1 (0. 7)
乾癬性関節症	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	0	0	0	1 (0. 7)

* プラセボデータは、研究の最初の 1 2 週間についてのみである ; 全ての 1 2 週のデータは、以前に報告した。

以上のデータは、A B T-8 7 4 が中等度から重度の乾癬の治療において極めて効果的であることを示す。応答が喪失し、再治療すると、患者の過半数はP A S I 7 5 応答を再度達成することができた。さらに、A B T-8 7 4 は、長期間、好ましい安全性特性を有するように見受けられる。

【0 5 1 8】

〔実施例 7〕

正常な健康なボランティアにおける完全ヒト I L-1 2 /-2 3 モノクローナル抗体 A B T-8 7 4 の薬物速度論

無作為化された二重盲検プラセボ対照用量変動研究において、A B T-8 7 4 のある範囲の用量の耐容性、安全性および薬物速度論 (P K) を評価した。以下の実施例の目的は、健康なボランティアにおける A B T-8 7 4 の静脈内 (I V) および皮下 (S C) 注射の薬物速度論を調査することであった。

【0 5 1 9】

主な導入基準は、(i) 18 歳から 45 歳の間の健康な男性ボランティア、(i i) スクリーニング検査の調査のいずれにおいても、臨床的に関連する異常がない (身体検査、バイタルサイン、心電図、生化学、血液学、尿検査、血清学) および (i i i) 試験に参加する前の 12 ヶ月以内に胸部 x 線が正常であった。主な除外基準は、(i) 1 日に 10 本より多い煙草を吸う; (i i) 1 日あたりアルコール 30 g 超を飲む; (i i i) 陽性の尿薬物スクリーニング、(i v) 特に、ミコバクテリウム・チューバキュロシス (*Mycobacterium tuberculosis*) などの細胞内細菌性病原体による慢性的感染症および (v) 以前の 2 年以内に入院または静脈内抗生物質を必要とする大きな感染症であった。

【0 5 2 0】

若い (18 から 45 歳) 健康な男性ボランティアは、2 期間クロスオーバー (2 × 2 L a t i n スクウェア) デザインで、0.1、0.3、1.0 または 5.0 mg / kg A B T-8 7 4 の 2 つの等用量 (静脈内 1 回および皮下 1 回を 8 週間隔で投与) を与えた。A B T-8 7 4 濃度を測定するための血液試料は、最初の投薬前 (0) および投薬から 0.5、1、1.5、2、4、8、12、24、48、72、120、168、336、504 および 672 時間後に集めた。酵素結合免疫吸着検定法によって、A B T-8 7 4 の血清濃度を測定した。

【0 5 2 1】

A B T-8 7 4 血清濃度を個別に表で表し、統計学的な特徴 (幾何平均および幾何標準偏差を含む。) によって記載し、静脈内および皮下治療ならびに各治療群に対して、個別ならびに平均、中央値および幾何平均濃度対時間曲線として表した。ノンコンパートメント法を用いて、以下の P K パラメータを推測した。

- ・ C_{max} 最大血清濃度 ($\mu\text{g} / \text{mL}$)
- ・ T_{max} C_{max} に到達するまでの時間 (時間)
- ・ AUC 血清濃度-時間曲線下面積 ($\mu\text{g} \times \text{時間} / \text{mL}$)
- ・ $t_{1/2}$ 半減期 (時間)
- ・ CL クリアランス ($\text{mL} / \text{時間}$) (静脈内投与に関して)
- ・ V_z 分布の容積 (mL) (静脈内投与に関して)
- ・ CL / F 見かけの CL ($\text{mL} / \text{時間}$) (皮下投与に関して)
- ・ V / F 見かけの V_z (mL) (皮下投与に関して)

【0 5 2 2】

合計 64 人の患者を無作為化した。各投薬群に対して、12 人に A B T-8 7 4 を与え、4 人にプラセボを与えた。A B T-8 7 4 は、静脈内投与後に双指数関数的速度論に従うように見受けられ、投与から約 7 日後に終末相に入った。0.1、0.3、1.0 および 3.0 mg 静脈内投薬に対する平均 ± 標準偏差終末半減期は、それぞれ、 81.2 ± 55.6 、 147 ± 73.2 、 208 ± 79.2 および 196 ± 55.4 時間であった。0.1、0.3、1.0 および 3.0 mg 皮下投薬に対する平均 ± 標準偏差終末半減期は、

それぞれ、 221 ± 103 、 161 ± 92.6 、 210 ± 90.9 および 208 ± 79.2 時間であった。静脈内投与に対する平均終末半減期は、 81.2 ± 55.6 時間から 208 ± 79.2 時間の範囲であった。皮下投与に対する平均終末半減期は、 161 ± 92.6 時間から 221 ± 103 時間の範囲であった。総合平均終末半減期は、8から9日であった。

【0523】

ABT-874の薬物速度論（薬物の最大濃度 $[C_{max}]$ または曲線下面積 $[AUC]$ ）は、静脈内および皮下投与の両者の後に、用量に比例して増加した。静脈内および皮下投与に対する血清濃度－時間曲線が、それぞれ、図6Aおよび6Bに示されている。分布の容積は、静脈内投与後には約8から10L、皮下投与後には24から67Lの範囲であった。皮下投与後、 C_{max} に到達するまでの時間は約3から4日であった。皮下投与後の生物学的利用性は、評価された用量に対して42%と62%の間の範囲であった。

10

【0524】

各用量での静脈内または皮下投与後の薬物速度論的パラメータ（ C_{max} （ $\mu g/mL$ での最大血清濃度）、 AUC （ $\mu g \times \text{時間}/mL$ での血清濃度－時間曲線下面積）、 t_{max} （時間での C_{max} に到達するまでの時間）、 $t_{1/2}$ （時間での半減期）、 CL （ $mL/\text{時間}$ でのクリアランス）および V_z （分布の容積（ mL ）を含む。）が、下表8に示されている。

【0525】

【表 1 5】

表 8 : A B T - 8 7 4 の静脈内又は皮下投与後の健康なヒトボランティア中の薬物速度論的パラメータ (平均±標準偏差)

コホート	経路	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (時間)	AUC _{0-∞} (μg×時間/mL)	t _{1/2} (時間)	CL [*] (mL/時間)	Vz [†] (mL)
0. 1mg/kg	静脈内	1. 99±0. 931	—	146±78. 8	81. 2±55. 6	596±1. 850	8, 010±7, 600
	皮下	0. 245±0. 100	66. 7±10. 6	84. 4±40. 6	221±103	183±248	66, 500±135, 000
0. 3mg/kg	静脈内	7. 99±3. 08	—	562±202	147±73. 2	50. 4±32. 7	8, 512±3, 746
	皮下	1. 09±1. 12	90. 0±43. 6	244±150	161±92. 6	183±196	24, 800±7, 430
1. 0mg/kg	静脈内	27. 7±8. 33	—	2, 410±717	208±79. 2	36. 2±9. 80	10, 400±3, 840
	皮下	2. 83±0. 633	82. 0±23. 9	1, 000±318	210±90. 9	91. 1±41. 2	23, 900±8, 590
5. 0mg/kg	静脈内	150±50. 6	—	12, 700±3, 390	196±55. 4	33. 6±9. 26	9, 360±3, 360
	皮下	13. 4±5. 34	82. 0±36. 1	4, 840±2, 420	208±79. 2	229±480	31, 800±19, 500
* SC投与の場合、CL/F							
† SC投与の場合、V/F							

先述のデータは、0.1と5.0 mg/kgの間の単回用量で静脈内および皮下投与されたABT-874は、若い健康な男性個体によって良好に耐容されたことを示す。8から9日の半減期を有するABT-874の薬物速度論的特性は、IgG₁抗体に対して予想されたとおりである。

【0527】

〔実施例8〕

中等度から重度の尋常性乾癬の治療における、完全ヒトIL-12/γ23モノクローナル抗体ABT-874による再治療応答の維持

12週の初期治療相および初期治療に対して応答した患者の36週再治療相を含む48週の第II相無作為化対照試験において、ABT-874の有効性および安全性を評価した。最初の12週の有効性の結果および応答の維持の結果は、上記実施例1から5に記載されている。以下の実施例の目的は、中等度から重度の尋常性乾癬の治療において、ABT-874の皮下注射のこの第II相研究の初期応答を失った患者での36週再治療/追跡相の間における再治療応答を調べることであった。以下の実施例のさらなる目的は、48週を通じて、中等度から重度の尋常性乾癬の治療におけるABT-874の皮下注射の安全性を調べることであった。

【0528】

試験への主な参加基準は、以下のとおりであった。(i)スクリーニングの前に、少なくとも6ヶ月間乾癬の臨床的診断および少なくとも2ヶ月間安定な尋常性乾癬を有する成人、ならびに(ii)ベースライン訪問時に中等度から重度の尋常性乾癬(10%以上の体表面積の関与、12以上の乾癬面積および重度指数[PASI]スコアおよび少なくとも中等度疾病の医師の全体的評価[PGA])。

【0529】

試験に対する第一の除外基準は、以前に全身的または生物学的抗IL-12治療に曝露されていたことであった。第二の除外基準は、ベースライン訪問前に以下の治療を中断できないことであった。局所的乾癬治療、2週以前；紫外(UV)-B光療法、2週以前；ソラーレンUV光療法、4週以前；全身療法、4週以前；および生物学的療法、12週以前。

【0530】

ベースラインにおいて、人口学的要素および臨床的特徴は治療群にわたって類似していた(上記実施例6の表5に要約されている。)

10%以上の体表面積を冒し、および12以上の乾癬面積および重度指数(PASI)スコアの乾癬を有する成人を、6つの治療群の1つに無作為に割り当てた。1)0週目に、200 mg用量のABT-874を1回；2)隔週に12週間ABT-874の100 mg；3)毎週4週間ABT-874の200 mg；4)隔週に12週間ABT-874の200 mg；5)毎週12週間ABT-874の200 mgまたは6)プラセボ。一次的評価項目は、12週目でのPASI 75以上の応答であった。一次的評価項目に合致した患者は、36週の再治療相に進んだ。研究薬を用いた治療を中断し、12から36週の間に応答を失った(PASI 50以下)患者は、最初の12週間に割り当てられたのと同じ投薬治療計画を用いた再治療を受けた。再治療は、12週間継続した。治療に関わらず、研究の持続期間全体にわたって、または中断まで、全ての患者を監視した。

【0531】

成果の測定には、以下のものが含まれた。(i)PASI 75を達成している患者のパーセント；(ii)再治療後にPASI 75応答を達成するまでの時間の中央値；(iii)PASI 75応答を失うまでの時間の中央値、(iii)再治療後の「無」または「最小限」のPGAスコアを有する患者のパーセント。

【0532】

統計学的解析は、以下のように実施した。治療企図(ITT)分析は、無作為化された治療群によって行われた。ABT-874での再治療後に得られたPASI評価に関しては、再治療の最初の投薬からの日数に従って、研究訪問に評価を割り当てた。PASI応答

10

20

30

40

50

(あり／なし)を達成している患者の割合は、由来する研究訪問に従って表されている。全ての統計学的検定は、0.05の有意値を用いた両側検定であった。

【0533】

最初に参加した180人の患者(治療群当り30人の患者)のうち、130人(プラセボ1人)が再治療相に進み、58人(全てABT-874)が再治療を受けた。12週の時点でPASI75以上を達成し、次いで、再治療から12週後に再び、PASI75以上を達成した患者のパーセントは、各群について以下のとおりであった。それぞれ、1回の200mg投薬、63%対55%；100mg隔週、93%対94%、200mg毎週4週間、90%対69%；200mg隔週、93%対75%；および200mg毎週、90%対83%。再治療を受けた合計58人の患者のうち、76%が、再治療後12週の時点でPASI75以上を達成した。患者の過半数は、PASI75応答を再度達成することができた(図7A)。

10

【0534】

全てのABT-874投薬群にわたって、再治療相の間にPASI75を達成する時間の中央値(日)が、図7Bに図示されている。再治療の間にPASI75以上を達成する時間の中央値は、各群に対して以下のとおりであった。それぞれ、1回の200mg投薬、60日と65日の間；100mg隔週、55と60日の間；200mg毎週4週間、55日と60日の間；200mg隔週、25と35日の間；および200mg毎週、55日と60日の間。

20

【0535】

治療の最初の12週後にPASI75を失う時間の中央値(日)が、図7Cに図示されている。治療の最初の12週後にPASI75を失う時間の中央値は、各群に対して以下のとおりであった。それぞれ、1回の200mg投薬、55日と60日の間；100mg隔週、110と120日の間；200mg毎週4週間、110日と120日の間；200mg隔週、160と180日の間；および200mg毎週、180日と190日の間。

30

【0536】

再治療から12週後の時点で「無」または「最小限」のPGA(例えば、0または1のPGA)を達成した患者のパーセントが、図7Dに図示されている。再治療の間に0または1のPGAを達成した患者のパーセントは、各群に対して以下のとおりであった。それぞれ、200mg用量1回、35%と40%の間；100mg隔週、70%と80%の間；200mg毎週4週間、60%と65%の間；200mg隔週、60%と70%の間；および200mg毎週、80%と90%の間。再治療を受けた全患者のうち、60と65%の間が、再治療後に、0または1のPGAを達成した。

【0537】

48週を通じて、少なくとも1つの治療群中に5%以上を発生する有害な現象(AE)は、降順で、鼻咽頭炎、注射部位反応、上部気道感染、頭痛、高血圧および関節痛であった。48週を通じた治療によって発生した有害現象の概要は、上記実施例6の表6中に示されている。いずれかの治療群中に5%以上の発生率を有する治療によって発生した有害効果の概要は、上記実施例6の表7に示されている。

40

【0538】

以上のデータは、ABT-874が中等度から重度の乾癬の治療において極めて効果的であることを示す。応答の喪失および再治療に際して、患者の過半数はPASI75応答を再度達成することができた。さらに、ABT-874は、長期間、好ましい安全性特性を有するように見受けられる。

【0539】

[実施例9]

慢性の尋常性乾癬の治療についての完全ヒトインターロイキン12/23モノクローナル抗体の有効性および安全性：36週観察／再治療相および60週非盲検長期投与相

I. 材料と方法

A. 研究デザイン

50

以下は、第2相多施設研究であり、これは3相からなった：12週の二重盲検プラセボ対照相；36週の観察／再治療相；および60週の非盲検長期投与相。現行の研究の初期の12週相からのデータは、実施例1、2、4および7に上記する。現行の研究の36週の観察／再治療相からのデータは、実施例3、5、6および8に上記する。以前の研究についての研究方法是、本実施例において、36週の観察／再治療相および60週の非盲検長期投与相について強調して、短く再表示する。

【0540】

1. 初期の12週および再治療／観察相の間の治療

患者を、6群の1つに等しく無作為化した：0週目に1回のABT-874 200mg用量（200mg×1）；隔週で12週間にわたるABT-874 100mg（100mg EOW）；毎週で4週間にわたるABT-874 200mg（200mg×4）；EOWで12週間にわたるABT-874 200mg（200mg EOW）；毎週で12週間にわたるABT-874 200mg（200mg毎週）；またはプラセボ。応答する患者（すなわち、PASI75応答を12週目にて達成した患者）は、36週の一重盲検観察／再治療相に入った（ここで、彼らは、応答を喪失したならば、ABT-874再治療についてのみ参加資格を有した。）。12週間での非応答者は、監視されたが、再治療への参加資格を有さなかった。36週の観察／再治療相中に、ベースラインと比較してPASI50応答を喪失した患者は、応答の喪失が12週目の後で36週を通じて発生したならば、12週間のABT-874再治療への参加資格を有した。再治療された患者は、プラセボに割り当てられた患者（ABT-874 200mg隔週（EOW）を受けた。）を除いて、12週の二重盲検相中に割り当てられたのと同じABT-874治療計画を受けた。どの試験群に入ったかに関わらず、全ての患者は、54週目または研究の中止まで監視された。

【0541】

2. 非盲検長期投与相の間の治療

少なくともPASI75応答を初期の治療の12週目に達成し、観察／再治療相に積極的に参加している患者は、非盲検長期投与相に入ることが可能であった。研究のこの相の間に、ベースラインと比較してPASI50応答を喪失した患者は、研究の初期の12週相の間の彼らの投薬治療計画に基づいて200mg ABT-874×1用量または×2用量（1用量／wkを2wkにわたって）のいずれかで再治療された。200mg ABT-874×1用量を受ける患者は、200mg×1、100mg EOWまたは200mg×4を受けるように初期に無作為化された患者を含んだ。ABT-874×2用量を受ける患者は、200mg EOW、200mg毎週またはプラセボを受けるように初期に無作為化された患者を含んだ。以前の再治療の12週間未満以内に生じたPASI50応答のその後の喪失を経験した患者は、同じ投薬治療計画（ABT-874の1または2用量）で再び再治療された。再治療は、非盲検長期投与相の56週目まで反復できた。

【0542】

3. 参加者

主な導入基準は、≥18歳の年齢；≥6ヶ月の乾癬の臨床診断；スクリーニング前≥2ヶ月でベースラインにて安定な尋常性乾癬；中等度から重度の尋常性乾癬（すなわちベースラインにて≥10%の体表面積の乾癬）；ベースラインにて≥12のPASIスコア；およびベースラインにて中等度以上のPGAスコア。

【0543】

主な除外基準は、以下のものを含んだ：以前の抗IL-12治療；非尋常性乾癬の診断；予め定められた時間枠内に、局所的治療、紫外線光療法および全身療法を含む様々な乾癬の治療を中断できないこと；選択併存疾患または危険因子；ならびに異常な検査値。

【0544】

4. 有効性および安全性の評価

ベースラインと比べた12週目でのPASI75応答の一次的研究成果は、上記の実施例3-8に記載した。有害な現象、バイタルサインおよび検査パラメータは、研究の全て

の相中で監視した。36週の観察／再治療相の間に調べられ、現行の分析において評価された二次的評価項目は、再治療の12週間後にPASI50、75および90スコアを達成した再治療された患者の比率；PASI75応答を喪失する時間の中央値；再治療された患者のうちでPASI75応答を再度達成する時間の中央値；PGAスコア；および安全性を含む。60週の非盲検長期投与相中に評価され、本分析において評価された二次的評価項目は、再治療の12週間後にPASI50、75および90スコアを達成した患者の比率；PGAスコア；および安全性を含む。12週データのさらなる評価は、PASI75のその後の達成に対するベースライン共変数（例えば体重、PASIもしくはPGAスコア、乾癬性関節炎既往歴または以前の治療）の影響を調べ、ここに示す。

【0545】

PASIスコアは、0＝「乾癬なし」から72＝「重度の疾患」までの範囲であり、以前に記載されたようにして計算された。疾患の重度は、PGAスコア（以前に記載したように0＝「無」から5＝「極めて重度」までの範囲であった。）を用いて測定した。

【0546】

5. 統計分析

有効性の分析は、治療企图集団（N＝180）（0週目に無作為に割り当てられ、研究の最初の12週の二重盲検相の間に少なくとも1の研究薬注射を受けた全ての患者を含んだ。）を用いて行った。有効性の分析は、0週目にABT-874に無作為化され、 $\geq$ PASI75応答を12週目に達成した患者（n＝130）に対する観察／再治療期間に行った。非盲検長期投与相について、この相を継続した患者についてのデータのみが分析された。観察／再治療期間および非盲検再治療期間における有効性の変数がまとめられた。PASIまたはPGAスコアが欠落している患者は、非応答者として計数した。絶対変数は、患者の計数およびパーセンテージを用いてまとめた。連続変数は、記述統計学（n、平均および標準偏差）を用いてまとめた。安全性の分析は、安全性集団（少なくとも1の研究薬の注射を受けた全ての患者を含んだ。）を用いて行った。

【0547】

II. 結果

A. 患者の人口学的要素

これらの患者についての人口学的要素データは、実施例3-8に上記したが、以下にまとめる。ABT-874治療群において、患者は、平均で、年齢（平均、46歳）の点で同様であり、主に男性（75％）で、主に白人種（92％）であり、平均で94kgの体重であった。乾癬の平均期間は21年であり、平均のPASIスコアは19であった。ABT-874を受けている患者は、PGAスコアにより決定して中等度（54％）および重度（41％）の乾癬に分けられ、彼らの罹患体表面積は平均で25.6％であった。以前の治療は、局所的治療（71％）、それに続いて全身非生物学的（20％）もしくは生物学的（18％）治療または光療法（15％）からなった。

【0548】

B. 応答者におけるベースライン共変数

12週の評価にて、全ABT-874治療患者の大部分が、ベースライン臨床および人口学的要素の共変数の特徴（例えば体重、PASIもしくはPGAスコア、乾癬性関節炎既往歴または以前の治療、表9）に関わらず、PASI75スコアを達成した。

【0549】

10

20

30

40

【表 1 6】

表9：ベースライン共変数により階層化した12週PASI75応答者（二重盲検期間；治療企図セット）

共変数、n (%)	PASI75応答者、n/N (%)						
	プラセボ	ABT-874			EOW	200mg	毎週
		200mg×1	100mg	EOW	200mg×4	200mg	全てのABT-874
体重、kg							
≤100	0/23 (0)	11/18 (61. 1)	18/18 (100)	18/20 (90. 0)	19/20 (95. 0)	20/21 (95. 2)	86/97 (88. 7)
>100	1/7 (14. 3)	8/12 (66. 7)	10/12 (83. 3)	9/10 (90. 0)	9/10 (90. 0)	7/9 (77. 8)	43/53 (81. 1)
PGASコア重度／極めて重 度	1/9 (11. 1)	8/11 (72. 7)	12/13 (92. 3)	15/17 (88. 2)	13/15 (86. 7)	11/13 (84. 6)	59/69 (85. 5)
乾癬性関節炎既往歴							
あり	0/9 (0)	6/7 (85. 7)	11/12 (91. 7)	8/9 (88. 9)	5/6 (83. 3)	6/9 (66. 7)	36/43 (83. 7)
なし	1/21 (4. 8)	13/23 (56. 5)	17/18 (94. 4)	19/21 (90. 5)	23/24 (95. 8)	21/21 (100)	93/107 (86. 9)
年齢							
<40	0/7 (0)	2/4 (50. 0)	9/10 (90. 0)	11/12 (91. 7)	14/15 (93. 3)	10/10 (100)	46/51 (90. 2)
≥40	1/23 (4. 3)	17/26 (65. 4)	19/20 (95. 0)	16/18 (88. 9)	14/15 (93. 3)	17/20 (85. 0)	83/99 (83. 8)
性別							
男性	1/22 (4. 5)	15/23 (65. 2)	21/22 (95. 5)	19/21 (90. 5)	22/23 (95. 7)	20/23 (87. 0)	97/112 (86. 6)
女性	0/8 (0)	4/7 (57. 1)	7/8 (87. 5)	8/9 (88. 9)	6/7 (85. 7)	7/7 (100)	32/38 (84. 2)
BSA、%							
≤20	1/19 (5. 3)	12/18 (66. 7)	13/15 (86. 7)	13/15 (86. 7)	14/14 (100)	16/16 (100)	68/78 (87. 2)
>20	0/11 (0)	7/12 (58. 3)	15/15 (100)	14/15 (93. 3)	14/16 (87. 5)	11/14 (78. 6)	61/72 (84. 7)
PASI							

10

20

30

40

【0550】	≦20	1/28 (3. 6)	14/22 (63. 6)	16/18 (88. 9)	19/21 (90. 5)	17/18 (94. 4)	21/21 (100)	87/100 (87. 0)
	>20	0/2 (0)	5/8 (62. 5)	12/12 (100)	8/9 (88. 9)	11/12 (91. 7)	6/9 (66. 7)	42/50 (84. 0)
	BSA、%およびPASI							
	≦20	1/19 (5. 3)	11/17 (64. 7)	10/12 (83. 3)	13/15 (86. 7)	14/14 (100)	15/15 (100)	63/73 (86. 3)
	>20	0/2 (0)	4/7 (57. 1)	9/9 (100)	8/9 (88. 9)	11/12 (91. 7)	5/8 (62. 5)	37/45 (82. 2)
	過去12mo以内の全身生物学的治療							
	あり	0/3 (0)	2/3 (66. 7)	6/7 (85. 7)	5/6 (83. 3)	4/4 (100)	6/7 (85. 7)	23/27 (85. 2)
	なし	1/27 (3. 7)	17/27 (63. 0)	22/23 (95. 7)	22/24 (91. 7)	24/26 (92. 3)	21/23 (91. 3)	106/123 (86. 2)
	過去12mo以内の全身非生物学的治療							
	あり	0/6 (0)	1/4 (25. 0)	7/7 (100)	5/5 (100)	6/6 (100)	8/8 (100)	27/30 (90. 0)
	なし	1/24 (4. 2)	18/26 (69. 2)	21/23 (91. 3)	22/25 (88. 0)	22/24 (91. 7)	19/22 (86. 4)	102/120 (85. 0)
	過去12mo以内の局所的治療							
	あり	0/19 (100)	14/21 (66. 7)	25/26 (96. 2)	15/15 (100)	20/21 (95. 2)	20/23 (87. 0)	94/106 (88. 7)
	なし	1/11 (9. 1)	5/9 (55. 6)	3/4 (75. 0)	12/15 (80. 0)	8/9 (88. 9)	7/7 (100)	35/44 (79. 5)
	過去12mo以内の光療法							
	あり	0/1 (0)	4/6 (66. 7)	4/4 (100)	4/4 (100)	3/3 (100)	5/5 (100)	20/22 (90. 9)
	なし	1/29 (3. 4)	15/24 (62. 5)	24/26 (92. 3)	23/26 (88. 5)	25/27 (92. 6)	22/25 (88. 0)	109/128 (85. 2)

BSA＝体表面積；EOW＝隔週；PASI＝乾癬面積および重度指数；PGA＝医師の全体的評価。

C. 観察／再治療相（36週間）

PASI 75スコアで初期の12週の研究の最後に応答した患者は、36週の観察／再治療相（n = 130）の間の再治療への参加資格を有した。非応答者（n = 40）は監視されたが、再治療への参加資格は有さなかった。

【0551】

12週目にて再治療相への参加資格を有し、再治療相に入った130名の患者のうち、72名の患者が応答を維持したが、58名の患者が彼らのPASI 50応答を喪失し、その後12週間、ABT-874で再治療された。58名全ての再治療された患者についての平均のPASIスコアは13.85であり、治療群にわたって13.2から14.9の範囲であった（図10）。観察／再治療相全体の間には彼らのPASI 75応答を喪失した患者において（n = 120 / 130）、応答を喪失する時間の中央値（研究の初期の12週間の間に受けた最後の用量から計算した。）は、57から184日間の範囲であった（図11）。再治療された患者のうち、ABT-874治療の再開の12週間後にPASI 75スコアを達成した患者のパーセンテージは、200mg × 1治療群について54.5%、100mg EOWについて93.8%、200mg × 4について69.2%、200mg EOWについて75.0%および200mg 毎週について83.3%であった。治療の再開の12週間後のPASI 50応答は、76.9%から100%までの範囲であった。PASI 90応答は、9.1%から83.3%までの範囲であった（表10）。単回投薬治療群（ABT-874 200mg × 1）は、全般的に、所与のレベルの応答を達成する患者の最低の割合を有した。再治療の12週間の間にPASI 75応答を達成した患者は、応答を達成する時間の中央値が、30から62日間までの範囲であった（図12）。

【0552】

【表17】

表10：12週間の再治療後のPASI応答

ABT-874 治療群	PASI 50、n (%)	PAS 75、n (%)	PASI 90、n (%)
200mg × 1 (n=11)	9 (81.8)	6 (54.5)	1 (9.1)
100mg EOW (n=16)	16 (100)	15 (93.8)	12 (75.0)
200mg × 4 (n=13)	10 (76.9)	9 (69.2)	6 (46.2)
200mg EOW (n=12)	10 (83.3)	9 (75.0)	6 (50.0)
200mg 毎週 (n=6)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)

EOW=隔週；PASI=乾癬面積および重度指数。

【0553】

各治療群における再治療された患者の大部分は、ABT-874 200mg × 1群（200mg × 1、36.4%）を除いて、12週間の再治療後に「無」または「最小限」のPGAスコアを達成した（100mg EOW、75.0%；200mg × 4、61.5%；200mg EOW、66.7%；200mg 毎週、83.3%）。再治療の開始後に「無」または「最小限」のPGAスコアを達成する時間の中央値は、45から85日間までの範囲であった（200mg × 1、85d；100mg EOW、58d；200mg × 4、58d；200mg EOW、57d；200mg 毎週、45d）。

【0554】

研究の最初の48週間の間（初期の12週および36週の観察／再治療相）にABT-874を受けた患者のうち、死亡はなく、4名の患者が深刻な有害な現象を有した。1名の患者は、有害な現象のためにABT-874治療を中止した（表11）。ABT-874を受けた全ての患者のうち、注射部位の反応、上咽頭炎および上部気道感染だけが、>

10%の発生率で発生した有害な現象であった（表12）。
【0555】

【表 1 8】

表 1 1 : 4 8 週目を通じての全患者のうちの治療－緊急の A E のまとめ

有害な現象、 n (%)	ABT-874 治療群								全ての ABT-874 (n=150)
	プラセボ ^a (n=30)	200mg x 1 (n=30)	100mg W (n=30)	EO (n=30)	200mg x 4 (n=30)	200mg W (n=30)	EO (n=30)	200mg 毎週 (n=30)	
任意のAE	18 (60. 0)	20 (66. 7)	25 (83. 3)	25 (83. 3)	25 (83. 3)	25 (83. 3)	21 (70. 0)	116 (77. 3)	
少なくとも薬物に関連 する可能性がある任意 のAE	4 (13. 3)	9 (30. 0)	16 (53. 3)	16 (53. 3)	16 (53. 3)	13 (43. 3)	10 (33. 3)	64 (42. 7)	
任意の重度のAE	4 (13. 3)	1 (3. 3)	0	0	2 (6. 7)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	5 (3. 3)	
任意の重篤なAE ^b	1 (3. 3)	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	4 (2. 7)	
研究薬のD Cを導く任 意のAE	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	0	0	0	0	1 (0. 7)	
少なくとも薬物に関連 する可能性があり、重篤 な任意のAE	0	0	0	0	0	1 (3. 3)	0	1 (0. 7)	
任意の感染性AE	7 (23. 3)	10 (33. 3)	12 (40. 0)	14 (46. 7)	16 (53. 3)	10 (33. 3)	62 (41. 3)		
任意の重篤な感染性A E	0	0	0	0	1 (3. 3)	0	1 (0. 7)		
任意の悪性のAE	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	0	0	1 (0. 7)		
任意の非黒色腫皮膚癌	0	0	0	1 (3. 3)	0	0	1 (0. 7)		
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	

A E = 有害な現象 ; D C = 中止 ; E O W = 隔週。

^a プラセボデータは、研究の最初の 1 2 週間についてのみである ; 全ての 1 2 週研究データは、以前に報告された。(K i m b a l l 2 0 0 8)

^b 1 より多い重篤な有害な現象を経験している患者は、重篤な有害な現象の合計において 1 度だけ計数する。合計で 4 名の患者が、8 の重篤な A E を報告した : 2 0 0 m g E O W 群の 1 名の患者は、膿瘍破裂、憩室穿孔、敗血症および腹膜炎を報告した ; 2 0 0 m g E O W 群の 1 名の患者は、顔面損傷を報告した ; 2 0 0 m g x 4 群の 1 名の患者は、損傷を報告した ; 2 0 0 m g x 1 群の 1 名の患者は、肋軟骨炎を報告した ; プラセボを受けている 1 名の患者は、卵巣癌を報告した。

【表 1 9】

表 1 2 : 4 8 週目を通じての全 A B T - 8 7 4 治療群における ≥ 2 % の発生率の治療 - 緊急 A E

有害な現象、n (%)	プラセボ ^a (n=30)	A B T - 8 7 4 治療群						全ての A B T - 8 7 4 (n=150)
		200mg×1 (n=30)	100mg W (n=30)	200mg E O (n=30)	200mg×4 (n=30)	200mg W (n=30)	200mg E O (n=30)	
注射部位の反応	0	2 (6. 7)	7 (23. 3)	8 (26. 7)	8 (26. 7)	8 (26. 7)	4 (13. 3)	29 (19. 3)
上咽頭炎	1 (3. 3)	5 (16. 7)	6 (20. 0)	3 (10. 0)	4 (13. 3)	4 (13. 3)	5 (16. 7)	23 (15. 3)
上部気道感染	2 (6. 7)	2 (6. 7)	5 (16. 7)	3 (10. 0)	5 (16. 7)	5 (16. 7)	2 (6. 7)	17 (11. 3)
頭痛	2 (6. 7)	5 (16. 7)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	3 (10. 0)	2 (6. 7)	12 (8. 0)
注射部位の紅斑	0	0	1 (3. 3)	4 (13. 3)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	1 (3. 3)	8 (5. 3)
注射部位の掻痒	0	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	7 (4. 7)
注射部位の炎症	0	1 (3. 3)	3 (10. 0)	2 (6. 7)	0	0	0	6 (4. 0)
関節痛	1 (3. 3)	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	2 (6. 7)	0	2 (6. 7)	5 (3. 3)
ウイルス感染	0	0	0	2 (6. 7)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	1 (3. 3)	5 (3. 3)
胃腸炎ウイルス	0	1 (3. 3)	0	2 (6. 7)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	5 (3. 3)
疲労	0	2 (6. 7)	2 (6. 7)	0	0	0	1 (3. 3)	5 (3. 3)
高トリグリセライド血 症	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	0	0	5 (3. 3)
四肢の疼痛	0	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	1 (3. 3)	2 (6. 7)	4 (2. 7)
気管支炎	0	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	0	4 (2. 7)
咽喉頭疼痛	0	2 (6. 7)	0	0	0	0	1 (3. 3)	3 (2. 0)
インフルエンザ	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	1 (3. 3)	0	2 (6. 7)	0	3 (2. 0)
背部痛	0	0	1 (3. 3)	0	0	2 (6. 7)	0	3 (2. 0)
血中 T G の増加	1 (3. 3)	0	0	2 (6. 7)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	0	3 (2. 0)
尿道感染	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	0	3 (2. 0)
不眠症	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	1 (3. 3)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	0	3 (2. 0)
悪心	2 (6. 7)	0	3 (10. 0)	0	0	0	0	3 (2. 0)
嚢胞	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	0	0	0	3 (2. 0)

A E = 有害な現象 ; B P = 血圧 ; E O W = 隔週 ; T G = トリグリセリド。

^a プラセボデータは、研究の最初の 1 2 週間についてのみである ; 全ての 1 2 週研究データは、以前に報告された。(K i m b a l l 2 0 0 8)

D. 非盲検長期投与相（60週間）

PASI 75を12週目に達成し、36週の観察／再治療相の間に研究に積極的に参加していた（すなわち、再治療への参加資格を有する）患者は、非盲検長期投与相に入ることが可能であった（ $n=105$ ）。各年齢カテゴリーの分配においてABT-874 200mg×1と×2用量群との間に統計学的に有意な差があった（ $P=0.010$ ）が、非盲検相において全体的な人口学的特徴の適用可能なシフトは存在しなかった。

【0558】

48週目以降に、患者は、応答の喪失により（ $<PASI 50$ ）、彼らの初期の無作為化された投薬群に基づいて200mg ABT-874×1または×2の再治療を受けた。48週目に非盲検長期投与相に入った105名の対象のうち、96名（ABT-874 200mg×1および×2用量群についてそれぞれ $n=52$ および $n=44$ ）は、少なくとも1回再治療された。患者は、5回まで再治療され、再治療された患者の大部分は3回再治療された。9名の患者は、PASI 50応答を喪失しなかったので非盲検長期投与相においてABT-874で再治療されなかったが、研究の最後まで監視された。

【0559】

再治療の各サイクルで、PASI 50、75および90応答を達成した患者の比率は一般的に減少し、再治療後の応答率は、初期の治療後に見られたものよりも低かった（表13）。しかし、PASI 50応答を達成した患者の比率は、ABT-874 200mg×2用量群において最初の3回の再治療について同様であり、全体的なPASI 75応答率は、1回目および2回目の再治療について同様であった。全ての再治療された患者の大部分は、最初の3回の再治療でPASI 50応答を達成した。

【0560】

【表20】

表13：非盲検長期投与相におけるABT-874再治療の12週間後のPASI 応答^a

	ABT-874 200 mg × 1	ABT-874 200 mg × 2	全てのABT-874
PASI 応答	n (%)	n (%)	n (%)
1回目の再治療	N=52	N=44	N=96
PASI 50	38 (77. 6)	37 (92. 5)	75 (84. 3)
PASI 75	23 (46. 9)	23 (57. 5)	46 (51. 7)
PASI 90	13 (26. 5)	16 (40. 0)	29 (32. 6)
2回目の再治療	N=42	N=36	N=78
PASI 50	25 (67. 6)	30 (90. 9)	55 (78. 6)
PASI 75	16 (43. 2)	21 (63. 6)	37 (52. 9)
PASI 90	5 (13. 5)	10 (30. 3)	15 (21. 4)
3回目の再治療	N=31	N=20	N=51
PASI 50	10 (47. 6)	13 (92. 9)	23 (65. 7)
PASI 75	4 (19. 0)	5 (35. 7)	9 (25. 7)
PASI 90	0	0	0

【0561】

PGAスコアは、非盲検再治療の各サイクルでも減退し、研究の初期の相で観察されたものより低かった。再治療の1回目のサイクルの間に、ABT-874 200mg×1用量を受けている患者の30. 6%およびABT-874 200mg×2用量を受けている患者の41. 5%は、「無」または「最小限」のPGAスコアを、再治療の12週間後に達成した。「無」または「最小限」のPGAスコアを達成している患者の比率は、非盲検再治療の2回目のサイクルの後にいくらか減退した（12週間後に200mg×1、23. 7%；200mg×2、39. 4%）が、3回の再治療後に実質的により低かった（12週間後に200mg×1、4. 8%；200mg×2、7. 1%）。

【0562】

非盲検長期投与相において16名の患者（16. 7%）が、研究薬に関連する可能性が

あるとみられる治療－緊急の有害な現象を経験した（各非盲検 A B T－8 7 4 投薬の際またはその後で各用量を停止した日の 4 5 日後までに発生）（表 1 4）。死亡または深刻な感染は、非盲検長期投与相の間に報告されなかったが、3 名の患者が、深刻な有害な現象を経験した。＞ 5 % であるが 1 0 % 未満の罹病率で非盲検長期投与相の間に発生した有害な現象は、上咽頭炎、上部気道感染、注射部位の反応および高血圧症だけであった（表 1 4）。

【 0 5 6 3 】

【表 2 1】

表 1 4：非盲検長期投与相の間の治療－緊急の A E の概要^a

有害な現象、n (%)	A B T－8 7 4 治療群		
	2 0 0 m g × 1 (n=5 2)	2 0 0 m g × 2 (n=4 4)	全ての A B T－8 7 4 (n=9 6)
任意の A E	3 2 (6 1. 5)	2 2 (5 0. 0)	5 4 (5 6. 3)
少なくとも薬物に関連する可能性がある 任意の A E	1 1 (2 1. 2)	5 (1 1. 4)	1 6 (1 6. 7)
任意の重度の A E	2 (3. 8)	1 (2. 3)	3 (3. 1)
任意の重篤な A E ^b	3 (5. 8)	0	3 (3. 1)
研究薬の D C を導く任意の A E	2 (3. 8)	0	2 (2. 1)
少なくとも薬物に関連する可能性があり、 重篤な任意の A E	0	0	0
任意の感染性 A E	1 5 (2 8. 8)	1 3 (2 9. 5)	2 8 (2 9. 2)
任意の重篤な感染性 A E	0	0	0
任意の悪性または非黒色腫皮膚癌 A E	0	0	0
死亡	0	0	0
任意の治療群において ≥ 5 % の発生率で の治療－緊急の A E			
上咽頭炎	5 (9. 6)	3 (6. 8)	8 (8. 3)
上部気道感染	4 (7. 7)	4 (9. 1)	8 (8. 3)
注射部位の反応	5 (9. 6)	1 (2. 3)	6 (6. 3)
高血圧症	2 (3. 8)	3 (6. 8)	5 (5. 2)
頭痛	1 (1. 9)	3 (6. 8)	4 (4. 2)
インフルエンザ	0	3 (6. 8)	3 (3. 1)

A E＝有害な現象；D C＝中止。

^a有害な現象は、非盲検長期投与相の間に A B T－8 7 4 を受けた患者について報告される；この相に入った 1 0 5 名の患者のうち 9 6 名が再治療を受けた。

^b1 より多い重篤な有害な現象を経験している患者は、重篤な有害な現象の合計において 1 度だけ計数する。

2 0 0 m g × 1 群において、1 名の患者が胸部不快感、胸部痛および呼吸困難を経験し、1 名の患者が肥満症を経験し、および 1 名の患者が髄膜腫を経験した。

【 0 5 6 4 】

I I I . 結 論

中等度から重度の慢性の尋常性乾癬について再治療されている患者における A B T－8 7 4 の予備的有効性および安全性プロファイルを評価した。現行の研究のデータは、抗 I L－1 2 / 2 3 治療が、中等度から重度の尋常性乾癬の患者の治療および再治療に著しい見込みを有することを示す。

【 0 5 6 5 】

いずれかの A B T－8 7 4 治療を受けた全ての患者のうち、患者の大多数は、ベースラ

10

20

30

40

50

イン体重、PGAおよびPASIスコア、乾癬性関節炎既往歴または以前の乾癬治療に関わらず12週間の治療の後にPASI75応答を達成した。

【0566】

初期の二重盲検期間における12週間の治療の後にPASI75応答を達成して、観察／再治療期間における治療を中止した後に、多くの患者は、PASI75応答を、再治療なしでいくらかの時間維持できた。応答を喪失するまでの時間の中央値は、より高い用量のABT-874を受けている患者においてより大きく、PASI75応答を喪失する時間の中央値は、毎週投薬群において184日間までの範囲であった。

【0567】

特に注目すべきは、ABT-874で再治療された患者のうちでPASI75応答性を回復するために必要な時間は、比較的短く、30から62日間までの範囲であった。これは、再発する時間と同様に、用量に関連するとみられる。初期の12週の研究相において、PASI75応答は、各ABT-874治療群の患者の大部分により8から12週間後に達成され、中央値は57から85日間であった。非盲検長期投与相からの結果は、ABT-874再治療の後続の回に対する応答の縮小を示す。この応答の低下について可能性のある説明は、非盲検長期投与の間に用いられた短縮された投薬治療計画（ABT-874 200mg×1または×2）、ならびに受けた薬物の量およびABT-874濃度のような対応する薬物速度論的因子を含む。

【0568】

結論として、これらのデータは、ABT-874が、中等度から重度の慢性の尋常性乾癬の治療および再治療のための有効で安全な治療オプションであることを示す。

【0569】

[実施例10]

ABT-874、インターロイキン-12／23モノクローナル抗体を中等度から重度の乾癬の患者の身体領域にわたって用いる治療の有効性

I. 材料と方法

A. 研究デザイン

以下は、12週の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設研究であった。≥10%の体表面積を冒す乾癬ならびに≥12の乾癬面積および重度指数（PASI）スコアを有する180名の成人患者を、0週目に1回の200mg用量ABT-874、隔週（eow）で12週間にわたる100mg ABT-874、毎週で4週間にわたる200mg ABT-874、eowで12週間にわたる200mg ABT-874、毎週で12週間にわたる200mg ABT-874またはプラセボに無作為化した。一次的評価項目は、12週目までの≥PASI75応答であった。PASI評価のために用いた4つの身体領域における個別のPASIスコアも評価した。

【0570】

B. 主要な導入および除外基準

研究の主要な導入基準は：

少なくとも6ヶ月間にわたる慢性の中等度から重度の尋常性乾癬の成人患者；

少なくとも2ヶ月間にわたって安定；

≥10% BSA；

PASI≥12；および

中等度または重度の医師の全体的評価（PGA）であった。

【0571】

研究の主要な除外基準は：

以前に任意の全身抗IL-12治療（ABT-874を含む。）に曝露されていたこと；

乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、薬剤が誘発したもしくは薬剤が悪化させた乾癬または新しく発症した滴状乾癬の診断；

乾癬の評価を妨害し得る他の活発な皮膚疾患または皮膚感染の診断；

以前の薬剤療法を中止できないこと；

10

20

30

40

50

2週間にわたる局所的療法および光療法；
4週間にわたる非生物学的全身療法；
12週間にわたる生物学的物質であった。

【0572】

C. 有効性指標

以下の有効性指標を、本研究において用いた：

$\geq$ P A S I 7 5 および $\geq$ P A S I 9 0 応答を12週目に達成する各群における患者のパーセンテージ；および

$\geq$ P A S I 7 5 および $\geq$ P A S I 9 0 応答を12週目に特定の領域：

頭部および頸部；

上肢；

体幹；ならびに

下肢

で達成する各群における患者のパーセンテージ。

【0573】

D. 安全性指標

検査結果、バイタルサインおよび有害な現象（A E）を用いて、治療の安全性を決定した。

【0574】

E. 統計学的方法

以下の統計学的方法を用いて、治療の有効性を決定した：

比率の差について両側95%信頼区間でF i s h e rの正確確率検定を用いる、A B T - 8 7 4 用量群とプラセボ群との間での $\geq$ P A S I 7 5 を12週目にて達成する対象の比率の比較；

データが欠落している患者は、非応答者とみなした（非応答者のデータ補完）；および $P < 0.05$ が、統計学的有意性を示した。

【0575】

I I. 結果

A. ベースライン人口学的要素

ベースラインの人口学的および臨床上的特徴は、治療群にわたって同様であった。表15を参照されたい。

【0576】

10

20

30

【表 2 2】

表 15 : ベースラインの人口学的および疾患の特徴

パラメータ 年齢 (歳)	治療群					合計 N=180
	プラセボ N=30	200mg 1用量 N=30	100mg eow N=30	200mg eow N=30	200mg ew N=30	全ての ABT-874 N=150
平均±SD	49.2±14.36	51.5±12.00	44.5±13.76	43.5±15.95	46.3±14.00	45.9±14.09
中央値 (範囲)	49.5 (18-80)	52.5 (24-69)	45.0 (18-65)	39.0 (25-79)	47.0 (19-76)	46.0 (18-79)
性別, n (%)						
女性	8 (26.7)	7 (23.3)	8 (26.7)	7 (23.3)	7 (23.3)	38 (25.3)
男性	22 (73.3)	23 (76.7)	22 (73.3)	23 (76.7)	23 (76.7)	112 (74.7)
体重 (kg)						
平均±SD	89.3±17.57	93.5±21.21	93.9±17.88	93.4±24.06	94.6±18.03	93.5±21.85
中央値 (範囲)	90.0 (43.0-140.0)	89.5 (61.0-145.0)	91.1 (60.0-125.0)	89.0 (54.0-169.0)	93.2 (68.0-153.0)	90.0 (54.0-169.0)
乾癬の家族の既往歴, n (%)	9 (30.0)	17 (56.7)	21 (70.0)	15 (50.0)	12 (40.0)	88 (58.7)
慢性の尋常性乾癬の期間 (年)						
平均±SD	21.43±12.40	19.78±13.18	23.95±14.60	18.5±11.52	17.93±10.89	20.45±12.99
中央値 (範囲)	20.55 (1.0-48.1)	17.55 (1.6-43.0)	22.05 (3.2-59.1)	18.09 (0.8-55.1)	15.68 (4.1-47.1)	19.11 (0.8-59.1)
PASI						
≤20	28 (93.3)	22 (73.3)	18 (60.0)	18 (60.0)	21 (70.0)	100 (66.7)
>20	2 (6.7)	8 (26.7)	12 (40.0)	12 (40.0)	9 (30.0)	50 (33.3)
平均±SD	15.83±2.86	17.96±6.72	19.93±6.29	19.86±6.20	18.96±6.33	19.33±6.60
中央値 (範囲)	16.10 (10.2-22.6)	14.95 (12.1-35.4)	18.65 (12.4-34.4)	18.0 (11.9-33.4)	16.75 (12.2-37.2)	17.25 (11.9-41.4)

10

20

30

40

【 0 5 7 7 】

治療群						
パラメータ	プラセボ N=30	200mg	100mg	200mg	200mg	全ての
		1用量 N=30	eow N=30	eow N=30	ew N=30	ABT-874 N=150
BSA (%)						
≤20%	19 (63. 3)	18 (60. 0)	15 (50. 0)	14 (46. 7)	16 (53. 3)	78 (52. 0)
>20%	11 (36. 7)	12 (40. 0)	15 (50. 0)	16 (53. 3)	14 (46. 7)	72 (48. 0)
平均±SD	20. 88±9. 18	24. 06±13. 5	27. 88±15. 6	29. 06±16. 8	22. 92±12. 6	25. 61±14. 4
中央値 (範囲)	17. 5 (11. 0-45. 0)	17. 5 (10. 0-57. 5)	22. 5 (11. 0-74. 0)	22. 0 (11. 0-82. 0)	19. 5 (10. 0-53. 0)	20. 0 (10. 0-82. 0)
PGA						
最小限	0	0	0	0	0	0
軽度	1 (3. 3)	0	0	0	0	1 (0. 6)
中等度	20 (66. 7)	19 (63. 3)	17 (56. 7)	15 (50. 0)	17 (56. 7)	81 (54. 0)
重度	9 (30. 0)	11 (36. 7)	12 (40. 0)	13 (43. 3)	11 (36. 7)	61 (40. 7)
極めて重度	0	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	8 (5. 3)
乾癬性関節炎の既往歴、 n (%)	9 (30. 0)	7 (23. 3)	12 (40. 0)	6 (20. 0)	9 (30. 0)	43 (28. 7)
乾癬性関節炎の期間 (年)						
平均±SD	10. 69±11. 7	13. 51±10. 6	11. 25±12. 0	8. 6±8. 3	14. 18±11. 7	12. 23±11. 0
中央値 (範囲)	5. 82 (0. 1-3 0. 0)	16. 05 (2. 2- 31. 0)	8. 03 (1. 1-4 5. 1)	4. 33 (2. 6±2 2. 9)	11. 1 (0. 2-3 6. 0)	8. 13 (0. 1-4 5. 1)
腫脹した、圧痛性または 硬化した関節、n (%)	8 (26. 7)	11 (36. 7)	10 (33. 3)	9 (30. 0)	15 (50. 0)	55 (36. 7)
						63 (35. 0)

B. 有効性

任意の用量の A B T - 8 7 4 で治療された患者のより大きいパーセンテージが、プラセボと比較して、 $\geq$ P A S I 7 5 または $\geq$ P A S I 9 0 を 1 2 週目にて達成した (図 1 3)。

【0578】

調べた特定の身体領域において、A B T - 8 7 4 で治療された患者のより大きいパーセンテージが、プラセボと比較して、 $\geq$ P A S I 7 5 および $\geq$ P A S I 9 0 を 1 2 週目にて達成した (図 1 4 A - 1 4 D)。

【0579】

$\geq$ P A S I 7 5 または $\geq$ P A S I 9 0 を 1 2 週目にて達成する患者のパーセンテージは、全ての組み合わせた A B T - 8 7 4 用量群について、プラセボ群に対してより大きかった (それぞれ 8 6 . 0 % 対 3 . 3 % および 5 2 . 7 % 対 0 . 0 %)。全ての組み合わせた A B T - 8 7 4 用量群について、患者のより大きいパーセンテージが、調べた全ての身体領域についてプラセボ患者と比較して、 $\geq$ 7 5 % および $\geq$ 9 0 % の改善を P A S I スコアにおいて達成した：頭部および頸部 (P A S I 7 5、8 3 . 3 % 対 1 3 . 3 %；P A S I 9 0、7 2 . 0 % 対 1 3 . 3 %)、上肢 (P A S I 7 5、8 1 . 3 % 対 3 . 3 %；P A S I 9 0、5 7 . 3 % 対 3 . 3 %)、体幹 (P A S I 7 5、8 2 . 0 % 対 3 . 3 %；P A S I 9 0、6 8 . 0 % 対 3 . 3 %)、下肢 (P A S I 7 5、7 8 . 0 % 対 3 . 3 %；P A S I 9 0、4 8 . 0 % 対 0 . 0 %)。

10

【0580】

20

C. 安全性

治療 - 緊急の有害な現象を有する対象の数およびパーセンテージの概要は、表 1 6 に示す。最も報告された A E は、重度が穏やかまたは中等度であった。深刻な A E を経験した患者のパーセンテージは低かった。 $\geq$ 5 % の患者で発生した最も頻繁に報告された治療 - 緊急の有害な現象は、表 1 7 に列挙する。

【0581】

表16：治療－緊急の有害な現象の概要

ABT-874

【表 2 3】

	ABT-874							全てのABT -874 N=150
	プラセボ N=30	200mg 1用量 N=30	100mg eow N=30	200mg 4用量 N=30	200mg eow N=30	200mg ew N=30		
				n (%)				
任意の有害な現象 (AE)	18 (60. 0)	18 (60. 0)	24 (80. 0)	22 (73. 3)	23 (76. 7)	21 (70. 0)	108 (72. 0)	
少なくとも薬物に関連する可能性がある任意のAE ^a	4 (13. 3)	9 (30. 0)	14 (46. 7)	14 (46. 7)	12 (40. 0)	9 (30. 0)	58 (38. 7) ^b	
任意の重度のAE	4 (13. 3)	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	1 (3. 3)	3 (2. 0)	
任意の重篤なAE	1 (3. 3)	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	0	2 (1. 3)	
研究薬の中止を導く任意のAE	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	0	0	0	1 (0. 7)	
少なくとも薬物に関連する可能性があり、重篤な任意のAE ^a	0	0	0	0	1 (3. 3)	0	1 (0. 7)	
任意の感染性AE	7 (23. 3)	8 (26. 7)	11 (36. 7)	14 (46. 7)	15 (50. 0)	10 (33. 3)	58 (38. 7)	
任意の重篤な感染性AE	0	0	0	0	1 (3. 3)	0	1 (0. 7)	
任意の悪性のAE	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	0	0	1 (0. 7)	
任意のリンパ腫AE	0	0	0	0	0	0	0	
任意の非黒色腫皮膚癌 (NMSC) AE	0	0	0	1 (3. 3)	0	0	1 (0. 7)	
任意の悪性病変のAE (NMSCおよびリンパ腫を除く。)	1 (3. 3)	0	0	0	0	0	0	
任意の悪性病変のAE (リンパ腫を含み、NMSCを除く。)	1 (3. 3)	0	0	0	0	0	0	
任意の注射部位の反応に関連するAE	0	4 (13. 3)	9 (30. 0)	10 (33. 3)	10 (33. 3)	6 (20. 0)	39 (26. 0) ^c	
死亡 ^d	0	0	0	0	0	0	0	

(164)

JP 2013-504598 A 2013.2.7

表 16：治療－緊急の有害な現象の概要

表 16 : 治療－緊急の有害な現象の概要						
プラセボ N=30	ABT-874					全てのABT -874 N=150
	200mg 1用量 N=30	100mg eow N=30	200mg 4用量 N=30	200mg eow N=30	200mg eow N=30	
	n (%)					

eow＝隔週；eow＝毎週

- a. 検査員による評価。
- b. P値＝対プラセボで0.045
- c. P値＝対プラセボで0.002
- d. 非治療緊急の死亡を含む。

注：治療－緊急の有害な現象は、1回目の二重盲検用量の日またはその後で最後の二重盲検用量の45日後までの開始日時の任意の有害な現象と定義される。未知の重度の現象は、重度として計数される。6つの治療群を比較するためのFisherの正確確率検定からのP値。

【表 2 4】

表 17：患者の≧5%で発生する治療－緊急の有害な現象

MedDRAの好ましい用語	ABT-874						全ての ABT-874 N=150
	プラセボ N=30	200mg 1用量 N=30	100mg eow N=30	200mg 4用量 N=30	200mg eow N=30	200mg eow N=30	
注射部位の反応	0	2 (6. 7)	7 (23. 3)	5 (16. 7)	7 (23. 3)	4 (13. 3)	25 (16. 7) ^a
上咽頭炎	1 (3. 3)	5 (16. 7)	6 (20. 0)	3 (10. 0)	3 (10. 0)	5 (16. 7)	22 (14. 7)
上部気道感染	2 (6. 7)	2 (6. 7)	4 (13. 3)	3 (10. 0)	5 (16. 7)	2 (6. 7)	16 (10. 7)
頭痛	2 (6. 7)	5 (16. 7)	0	1 (3. 3)	3 (10. 0)	2 (6. 7)	11 (7. 3)
注射部位の掻痒	0	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	7 (4. 7)
注射部位の紅斑	0	0	0	4 (13. 3)	2 (6. 7)	1 (3. 3)	7 (4. 7) ^b
注射部位の炎症	0	1 (3. 3)	3 (10. 0)	2 (6. 7)	0	0	6 (4. 0)
疲労	0	2 (6. 7)	2 (6. 7)	0	0	1 (3. 3)	5 (3. 3)
四肢の疼痛	0	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	4 (2. 7)
関節痛	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	0	0	2 (6. 7)	4 (2. 7)
ウイルス感染	0	0	0	2 (6. 7)	1 (3. 3)	1 (3. 3)	4 (2. 7)
気管支炎	0	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	4 (2. 7)
高トリグリセライド血症	0	1 (3. 3)	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	0	4 (2. 7)
インフルエンザ	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	0	0	0	3 (2. 0) ^c
悪心	2 (6. 7)	0	3 (10. 0)	0	2 (6. 7)	0	3 (2. 0)
嚢胞	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	0	0	3 (2. 0)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	3 (2. 0)
背部痛	0	0	0	0	2 (6. 7)	2 (6. 7)	2 (1. 3)
外耳炎	0	0	0	0	2 (6. 7)	0	2 (1. 3)
嘔吐	1 (3. 3)	0	0	0	0	0	2 (1. 3)
高コレステロール血症	0	0	0	2 (6. 7)	0	0	2 (1. 3)
尿道感染	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	0	0	2 (1. 3)
血圧上昇	0	0	2 (6. 7)	0	0	0	2 (1. 3)
四肢損傷	0	2 (6. 7)	0	0	0	0	2 (1. 3)
掻痒	2 (6. 7)	0	0	0	0	1 (3. 3)	1 (0. 7)
乾癬性関節炎	2 (6. 7)	0	0	0	0	0	0

eow＝隔週；eow＝毎週

a. P値＝0. 028

b. P値＝0. 052

c. P値＝0. 053

注：治療－緊急の有害な現象は、1回目の二重盲検用量の日またはその後で最後の二重盲検用量の45日後までの開始日時の任意の有害な現象と定義される。重度が未知の現象は、重度として計数される。6つの治療群を比較するためのFisherの正確率検定からのP値。

I I I . 結論

本研究において、A B T - 8 7 4 での治療は、中等度から重度の乾癬の患者において、P A S I スコアを含んで、頭部および頸部ならびに下肢のような典型的に耐性のある領域を含む全ての4つの身体領域において臨床的に意義のある改善をもたらした。

【0584】

局部的および全体的な利益は、プラセボと比較した全ての用量のA B T - 8 7 4 で明示された。

【0585】

本研究の結果は、慢性の尋常性乾癬における治療標的としてのI L - 1 2 / 2 3 の有用性を支持する。

【0586】

[実施例11]

中等度から重度の乾癬の治療についてのA B T - 8 7 4 の有効性に対するベースライン特徴の影響

I . 方法

A . 研究デザイン

以下は、12週の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設研究であった。 $\geq 10\%$ の体表面積を冒す乾癬ならびに ≥ 12 の乾癬面積および重度指数(P A S I) スコアを有する180名の成人患者を、0週目に1回の200mg用量A B T - 8 7 4、隔週(e o w)で12週間にわたる100mg A B T - 8 7 4、毎週で4週間にわたる200mg A B T - 8 7 4、e o wで12週間にわたる200mg A B T - 8 7 4、毎週で12週間にわたる200mg A B T - 8 7 4またはプラセボに無作為化した。12週目のP A S I 75応答率に対する以下のベースライン特徴の影響を調べた：体重、P s A 既往歴、P A S I スコア、以前の乾癬治療およびP G A スコア(重度/極めて重度)。P G A スコアは、事後分析であった。結果は、12週間の治療の後の組み合わせた全てのA B T - 8 7 4 用量群について示す。

【0587】

B . 主要な導入および除外基準

研究の主要な導入基準は：

少なくとも6ヶ月間にわたる慢性の中等度から重度の尋常性乾癬の成人患者；

少なくとも2ヶ月間にわたって安定；

$\geq 10\%$ B S A ；

P A S I ≥ 12 ；および

中等度または重度の医師の全体的評価(P G A)であった。

【0588】

研究の主要な除外基準は：

以前に任意の全身抗I L - 1 2 治療(A B T - 8 7 4 を含む。)に曝露されていたこと；
乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、薬剤が誘発したもしくは薬剤が悪化させた乾癬または新しく発症した滴状乾癬の診断；

乾癬の評価を妨害し得る他の活発な皮膚疾患または皮膚感染の診断；

以前の薬剤療法を中止できないこと；

2週間にわたる局所的療法および光療法；

4週間にわたる非生物学的全身療法；および

12週間にわたる生物学的物質であった。

【0589】

C . 有効性指標

以下の有効性指標を、本研究において用いた：

$\geq$ P A S I 75 および $\geq$ P A S I 90 応答を12週目に達成する各群における患者のパーセンテージ；および

有効性分析亜群(ベースライン)：

10

20

30

40

50

体重 ($\leq 100 \text{ kg}$ または $> 100 \text{ kg}$)

乾癬性関節炎 (P s A) 既往歴

以前の乾癬治療

P G A スコア。

【0590】

D. 安全性指標

検査結果、バイタルサインおよび有害な現象 (A E) を用いて、治療の安全性を決定した。

【0591】

E. 統計学的方法

10

以下の統計学的方法を用いて、治療の有効性を決定した：

比率の差について両側 95% 信頼区間で F i s h e r の正確確率検定を用いる、A B T - 874 用量群とプラセボ群との間での $\geq \text{P A S I } 75$ を 12 週目にて達成する対象の比率の比較；

データが欠落している患者は、非応答者とみなした（非応答者のデータ補完）；および $P < 0.05$ が、統計学的有意性を示した。

【0592】

I I. 結果

A. ベースライン人口学的要素

ベースラインの人口学および臨床上的特徴は、治療群にわたって同様であった。表 18 を参照されたい。

20

【0593】

【表 2 5】

表18: ベースラインの人口学的ベースラインの人口学的および疾患の特徴

パラメータ	治療群					全ての ABT-874 N=150	合計 N=180
	プラセボ N=30	200mg 1用量 N=30	100mg eow N=30	200mg eow N=30	200mg ew N=30		
年齢 (歳)							
平均±SD	49.2±14.36	51.5±12.00	44.5±13.76	43.4±13.77	43.5±15.95	45.9±14.09	46.4±14.15
中央値 (範囲)	49.5 (18-80)	52.5 (24-69)	45.0 (18-65)	43.0 (20-73)	39.0 (25-79)	46.0 (18-79)	47.0 (18-80)
性別、n (%)							
女性	8 (26.7)	7 (23.3)	8 (26.7)	9 (30.0)	7 (23.3)	38 (25.3)	46 (25.6)
男性	22 (73.3)	23 (76.7)	22 (73.3)	21 (70.0)	23 (76.7)	112 (74.7)	134 (74.4)
体重 (kg)							
平均±SD	89.3±17.57	93.5±21.21	93.9±17.88	92.1±27.85	93.4±24.06	93.5±21.85	92.8±21.21
中央値	90.0	89.5	91.1	89.0	93.2	90.0	90.0
(範囲)	(43.0-140.0)	(61.0-145.0)	(60.0-125.0)	(54.0-169.0)	(68.0-153.0)	(54.0-169.0)	(43.0-169.0)
体重群、n (%)							
≤100 kg	23 (76.7)	18 (60.0)	18 (60.0)	20 (66.7)	21 (70.0)	97 (64.7)	120 (66.7)
>100 kg	7 (23.3)	12 (40.0)	12 (40.0)	10 (33.3)	9 (30.0)	53 (35.3)	60 (33.3)
乾癬の家族の既往歴、n (%)	9 (30.0)	17 (56.7)	21 (70.0)	23 (76.7)	15 (50.0)	88 (58.7)	97 (53.9)
慢性の尋常性乾癬の期間 (年)							
平均±SD	21.43±12.4	19.78±13.1	23.95±14.6	22.09±14.2	18.5±11.52	20.45±12.9	20.61±12.8
中央値 (範囲)	20.55 (1.0-48.1)	17.55 (1.6-43.0)	22.05 (3.2-59.1)	21.0 (1.3-53.0)	18.09 (0.8-55.1)	19.11 (0.8-59.1)	19.58 (0.8-59.1)
PASI							
≤20	28 (93.3)	22 (73.3)	18 (60.0)	21 (70.0)	18 (60.0)	100 (66.7)	128 (71.1)
>20	2 (6.7)	8 (26.7)	12 (40.0)	9 (30.0)	12 (40.0)	50 (33.3)	52 (28.9)
平均±SD	15.83±2.86	17.96±6.72	19.93±6.29	19.94±7.57	19.86±6.20	19.33±6.60	18.75±6.27
中央値 (範囲)	16.10 (10.2-22.6)	14.95 (12.1-35.4)	18.65 (12.4-34.4)	16.95 (12.3-41.4)	18.0 (11.9-33.4)	17.25 (11.9-41.4)	16.85 (10.2-41.4)
BSA (%)							
≤20%	19 (63.3)	18 (60.0)	15 (50.0)	15 (50.0)	14 (46.7)	78 (52.0)	97 (53.9)
>20%	11 (36.7)	12 (40.0)	15 (50.0)	15 (50.0)	16 (53.3)	72 (48.0)	83 (46.1)
平均±SD	20.88±9.18	24.06±13.5	27.88±15.6	24.15±13.0	29.06±16.8	25.61±14.4	24.83±13.8
中央値 (範囲)	17.5 (11.0-45.0)	17.5 (10.0-57.5)	22.5 (11.0-74.0)	20.3 (10.0-59.0)	19.5 (10.0-82.0)	20.0 (10.0-82.0)	20.0 (10.0-82.0)

		治療群							
		200mg 1用量		100mg eow N=30		200mg eow N=30		200mg ew N=30	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		200mg 4用量						全てのABT-874 N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N=30		N=150	
		N=30		N=30		N			

B. 有効性

任意の用量の A B T-874 で治療された患者のより大きいパーセンテージが、プラセボと比較して、 $\geq$ P A S I 75 または $\geq$ P A S I 90 を 12 週目にて達成した (図 15)。

【0595】

有効性に対するベースラインの特徴の影響を調べた。任意の用量の A B T-874 で治療された 2 つの体重カテゴリー (≤ 100 kg または > 100 kg) 中の患者の同様のパーセンテージが、P A S I 75 を 12 週目に達成した (図 16)。特に、12 週目にて、 ≤ 100 kg または > 100 kg 群において P A S I 75 を達成している患者のパーセンテージは、それぞれ 88.7% 対 81.1% であった。P s A の既往歴を有するまたは有さない患者の同様のパーセンテージが、P A S I 75 を 12 週目に達成した (図 17)。特に、以前の P s A を有するおよび有さない患者についての P A S I 75 応答は、それぞれ 83.7% 対 86.9% であった。重度または極めて重度のベースライン P G A スコアを有する患者の大部分 (85.5%) が、P A S I 75 を 12 週目に達成した (図 18)。2 つのベースライン P A S I カテゴリー (≤ 20 または > 20) の患者の同様のパーセンテージが、P A S I 75 を 12 週目に達成した (図 19)。 ≤ 20 または > 20 のベースライン P A S I スコアを有する患者について、87.0% 対 84.0% がそれぞれ、P A S I 75 応答を 12 週目に達成した。最後に、全身もしくは生物学的因子、局所的もしくは光療法のような以前の乾癬治療は、P A S I 75 応答率に影響するとはみられず、つまり A B T-874 の有効性に対して最小限の影響を有した (表 19)。

【0596】

【表 26】

表 19: 以前の乾癬治療による 12 週目での P A S I 75 応答

		全身		生物学的		局所的		光療法	
		+	-	+	-	+	-	+	-
ABT-874	n	30	120	30	123	106	44	22	128
	P A S I 75 を達成する%	90%	85%	85.2%	86.2%	88.7%	79.5%	90.9%	85.2%
プラセボ	n	6	24	3	27	19	11	1	29
	P A S I 75 を達成する%	0.0%	4.2%	0.0%	3.7%	0.0%	9.1%	0.0%	3.4%

【0597】

C. 安全性

治療-緊急の有害な現象を有する対象の数およびパーセンテージの概要を、表 20 に示す。最も報告された A E は、重度が穏やかまたは中等度であった。深刻な A E を経験した患者のパーセンテージは低かった。 $\geq 5\%$ の患者で発生した最も頻繁に報告された治療-緊急の有害な現象は、表 21 に列挙する。

【0598】

10

20

30

【表 2 7】

表 20 : 治療一緊急の有害な現象の概要

	ABT-874						
	プラセボ N=30	200mg 1用量 N=30	100mg eow N=30	200mg 4用量 N=30	200mg eow N=30	200mg ew N=30	全ての ABT-874 N=150
		n (%)					
任意の有害な現象 (AE)	18 (60. 0)	18 (60. 0)	24 (80. 0)	22 (73. 3)	23 (76. 7)	21 (70. 0)	108 (72. 0)
少なくとも薬物に関連する可能性がある任意のAE ^a	4 (13. 3)	9 (30. 0)	14 (46. 7)	14 (46. 7)	12 (40. 0)	9 (30. 0)	58 (38. 7)
任意の重度のAE	4 (13. 3)	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	1 (3. 3)	3 (2. 0)
任意の重篤なAE	1 (3. 3)	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	0	2 (1. 3)
研究薬の中止を導く任意のAE	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	0	0	0	1 (0. 7)
少なくとも薬物に関連する可能性があり、重篤な任意のAE ^a	0	0	0	0	1 (3. 3)	0	1 (0. 7)
任意の感染性AE	7 (23. 3)	8 (26. 7)	11 (36. 7)	14 (46. 7)	15 (50. 0)	10 (33. 3)	58 (38. 7)
任意の重篤な感染性AE	0	0	0	0	1 (3. 3)	0	1 (0. 7)
任意の悪性のAE	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	0	0	1 (0. 7)
任意のリンパ腫AE	0	0	0	0	0	0	0
任意の非黒色腫皮膚癌 (NMSC) AE	0	0	0	1 (3. 3)	0	0	1 (0. 7)
任意の悪性病変のAE (NMSCおよびリンパ腫を除く。)	1 (3. 3)	0	0	0	0	0	0
任意の悪性病変のAE (リンパ腫を含み、NMSCを除く。)	1 (3. 3)	0	0	0	0	0	0
任意の注射部位の反応に関連するAE	0	4 (13. 3)	9 (30. 0)	10 (33. 3)	10 (33. 3)	6 (20. 0)	39 (26. 0)
任意の致命的なAE	0	0	0	0	0	0	0
死亡 ^d	0	0	0	0	0	0	0

eow=隔週；ew=毎週

a. 検査員による評価。

b. P値=対プラセボで0. 045

c. P値=対プラセボで0. 002

d. 非治療緊急の死亡を含む。

注：治療一緊急の有害な現象は、1回目の二重盲検用量の日またはその後で最後の二重盲検用量の45日後までの開始日時 of 任意の有害な現象と定義される。重度が未知の現象は、重度として計数される。6つの治療群を比較するためのFisherの正確率検定からのP値。

【表 2 8】

表 2 1 : 患者の ≥ 5 % で発生する治療 - 緊急の有害な現象

MedDRA の好ましい用語	ABT-874					
	プラセボ N=30	200mg 1用量 N=30	100mg eow N=30	200mg 4用量 N=30	200mg eow N=30	200mg eow N=30
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位の反応	0	2 (6. 7)	7 (23. 3)	5 (16. 7)	7 (23. 3)	4 (13. 3)
上咽頭炎	1 (3. 3)	5 (16. 7)	6 (20. 0)	3 (10. 0)	3 (10. 0)	5 (16. 7)
上部気道感染	2 (6. 7)	2 (6. 7)	4 (13. 3)	3 (10. 0)	5 (16. 7)	2 (6. 7)
頭痛	2 (6. 7)	5 (16. 7)	0	1 (3. 3)	3 (10. 0)	2 (6. 7)
注射部位の掻痒	0	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	2 (6. 7)	2 (6. 7)
注射部位の紅斑	0	0	0	4 (13. 3)	2 (6. 7)	1 (3. 3)
注射部位の炎症	0	0	3 (10. 0)	2 (6. 7)	0	0
疲労	0	2 (6. 7)	2 (6. 7)	0	0	1 (3. 3)
四肢の疼痛	0	1 (3. 3)	0	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)
関節痛	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	0	0	2 (6. 7)
ウイルス感染	0	0	0	2 (6. 7)	1 (3. 3)	1 (3. 3)
気管支炎	0	1 (3. 3)	0	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0
高トリグリセライド血症	0	1 (3. 3)	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	0
インフルエンザ	1 (3. 3)	0	3 (10. 0)	0	2 (6. 7)	0
悪心	2 (6. 7)	1 (3. 3)	2 (6. 7)	0	0	0
蕁胞	0	1 (3. 3)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	2 (6. 7)	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (3. 3)	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	2 (6. 7)	0	0
尿道感染	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	2 (6. 7)	0	0
血圧上昇	0	0	2 (6. 7)	1 (3. 3)	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0
掻痒	2 (6. 7)	2 (6. 7)	0	0	0	0
乾癬性関節炎	2 (6. 7)	0	0	0	0	1 (3. 3)

eow=隔週; ew=毎週

a. P値=0. 028

b. P値=0. 052

c. P値=0. 053

注: 治療 - 緊急の有害な現象は、1 回目の二重盲検用量の日またはその後の最後の二重盲検用量の 4 5 日後までの開始日時 of 任意の有害な現象と定義される。重度が未知の現象は、重度として計数される。6 つの治療群を比較するための Fisher の正確率検定からの P 値。P 値 ≤ 0. 100 のみを示す。

I I I . 結論

本研究において、A B T - 8 7 4 で治療された中等度から重度の乾癬を有する患者の大部分は、P A S I 7 5 応答を 1 2 週目に達成した。P A S I 7 5 を 1 2 週目に達成する患者のパーセンテージは、体重、医師の全体的評価、P A S I スコア、乾癬性関節炎の既往歴または以前の乾癬治療を含むベースラインの特徴に関わらず同様であった。

【0601】

[実施例 1 2]

A B T - 8 7 4 の 2 つの投薬治療計画をプラセボに対して、中等度から重度の乾癬の患者において比較する第 I I I 相無作為化対照試験：V e r o 研究からの有効性および安全性の結果

【0602】

I . 方法

デザイン

2 つの相（誘導および維持）を有する、第 I I I 相 5 2 週二重盲検プラセボ対照多施設臨床試験（図 2 0）（N C T 0 0 5 7 0 9 8 6）

誘導相：

－患者は、2：1 に無作為化され、2 つの治療のうちの 1 つを受けた：

0 週目と 4 週目に A B T - 8 7 4、2 0 0 m g、その後、8 週目に 1 0 0 m g

プラセボ

維持相：

－「無」または「最小限」の医師の全体的評価スコア（P G A 0 / 1）を誘導相の 1 2 週目に達成した患者は、3 つの治療群のうちの 1 つに 2：2：1（誘導相で受けた治療により階層化した。）で再無作為化した：

4 週間ごとに A B T - 8 7 4、1 0 0 m g（q 4 w k）

1 2 週間ごとに A B T - 8 7 4、1 0 0 m g（q 1 2 w k）

プラセボ q 4 w k

【0603】

有効性および安全性指標

有効性は、誘導相の 0、1、4 および 8 週目ならびに維持相の間の毎月（1 2 から 5 2 週目）にて 6 点の医師の全体的評価（P G A）尺度ならびに乾癬面積および重度指数を用いて測定した。

【0604】

患者は、研究を通じて、および研究の薬剤療法の最後の用量の 4 5 日後まで、有害な現象について評価された。

【0605】

患者

主な導入基準：

－ベースラインの前に、少なくとも 6 ヶ月間にわたる慢性の尋常性乾癬（および少なくとも 2 ヶ月間にわたって安定）の成人患者。

－ベースラインにて以下により定義される中等度から重度の乾癬：

罹患体表面積（B S A） $\geq 10\%$

P G A 少なくとも「中等度」（ ≥ 3 と定義される）

P A S I ≥ 12 。

【0606】

主な除外基準：

－以前に抗インターロイキン 1 2 治療（A B T - 8 7 4 を含む。）に曝露されていたこと

－乾癬の他の形態（尋常性乾癬以外）

－以下のいずれかでの治療：

ベースラインの 2 週間以内の局所的治療（すなわちコルチコステロイド、ビタミン D 類似体またはレチノイド）または U V B 光療法

10

20

30

40

50

ベースラインの4週間以内の乾癬のためのPUVA光療法または全身治療
ベースラインの12週間以内の生物学的治療。

【0607】

統計学的方法

以下の3つの一次的評価項目を達成した患者の比率を、治療群間で比較した：

- －12週目にてPGA0／1
- －12週目にてベースラインからのPASIの75%の改善（PASI75）
- －52週目にてPGA0／1の維持。

【0608】

有効性分析は、治療企図集団において行い、欠落している値は、非応答者のデータ補完（NRI）を用いて対処した。

10

【0609】

全ての統計学的検定は、両側検定であった。12週目での一次的分析は、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて行った。*全てのその他の場合において、一元配置ANOVAおよびカイ二乗検定／Fisherの正確確率検定が、連続および離散変数についてそれぞれ用いられた。

【0610】

統計学的有意水準は、 $P < .05$ に設定した。

*集計された施設について調整した（最小の施設を、次に最小の施設とともに集計して、集計された施設あたり少なくとも100名の患者を達成した）。

20

【0611】

結果

有効性

1465名の患者が、Verob研究に登録された（図21）。

－誘導相：

ABT-874、 $N = 981$

プラセボ、 $N = 484$

－維持相：（誘導の間にABT-874を受けた患者について）

ABT-874 q4wk、 $N = 298$

ABT-874 q12wk、 $N = 298$

プラセボ、 $N = 149$

30

ベースラインの人口学的および臨床上的特徴は、治療群間で同様であった（表22）。

【0612】

【表 29】

表22：ベースラインの人口学的および臨床上的特徴

ベースラインの 特徴	誘導相		維持相			合計 (N=146 5)
	ABT-874 (N=981)	プラセボ (N=484)	ABT-874 q4 (N=298) ^a	ABT-874 q12 (N=298)	プラセボ (N=149)	
平均年齢、 y r s ^b	45.7±13. 2	45.1±13. 5	44.6±13. 3	45.5±12. 6	45.0±13. 4	45.5±13. 3
性 (f/m)、 n (%)	315/666 (32.1/6 7.9)	141/343 (29.1/7 0.9)	92/206 (30.9/6 9.1)	97/201 (32.6/6 7.4)	49/100 (32.9/6 7.1)	456/100 9 (31.1/6 8.9)
白人、n (%)	888 (90. 5)	432 (89. 3)	275 (92. 3)	278 (93. 3)	127 (85. 2)	1320 (90. 1)
体重、k g ^b	93.8±23. 6	93.1±23. 0	91.3±21. 3	93.7±23. 4	89.3±24. 6	93.5±23. 4
BSA、%±S D	24.8±16. 3	25.7±16. 9	23.7±14. 8	22.3±13. 5	25.2±17. 1	25.1±16. 5
PAS Iスコア b	19.1±7. 5	19.3±7. 3	18.4±6. 5	18.3±6. 2	18.9±8. 2	19.2±7. 4
乾癬期間、y r s ^b	18.9±12. 3	19.2±11. 9	19.1±12. 1	18.5±12. 1	18.9±12. 4	19.0±12. 2
PGA、n (%)						
中等度	514 (52. 4)	242 (50. 0)	170 (57. 0)	164 (55. 0)	85 (57.0)	756 (51. 6)
重度	408 (41. 6)	218 (45. 0)	113 (37. 9)	124 (41. 6)	53 (35.6)	626 (42. 7)
極めて重度	59 (6.0)	24 (5.0)	15 (5.0)	10 (3.4)	11 (7.4)	83 (5.7)
以前の病歴、n (%)						
任意のCV D	395 (40. 3)	178 (36. 8)	108 (36. 2)	117 (39. 3)	51 (34.2)	573 (39. 1)
高脂血症	145 (14. 8)	57 (11.8)	34 (11.4)	51 (17.1)	24 (16.1)	202 (13. 8)
DM	98 (10.0)	40 (8.3)	15 (5.0)	29 (9.7)	18 (12.1)	138 (9.4)

q4=4週間ごと；q12=12週間ごと；BSA=罹患体表面積；PAS I=乾癬面積および重度指数；PGA=医師の
全体的評価；CVD=心血管疾患；DM=糖尿病。

^a ABT-874 q4群の1名の患者は、再無作為化されたが、維持相においていずれの研究薬も受けなかった。

^b 平均値±SD。

【0613】

ABT-874で治療された患者のプラセボに対して有意により大きいパーセンテージが、PGA0/1およびPAS I75の評価項目を12週目にて達成した（P<.001、各分析についてNRI）（図22および23）。

【0614】

PGA0/1応答を12週目にて達成した対象におけるABT-874の継続投薬は、治療の離脱と比較して、52週目にてPGA0/1応答のよりよい維持をもたらした（図24）。

【0615】

4週間ごとのABT-874の投薬は、12週間ごとの投薬よりも、PAS I75およびPAS I90応答のよりよい維持をもたらした（図25）。

【0616】

安全性

誘導相においてABT-874に無作為化され、いずれかのABT-874を52週間

を通じて受けた患者のうちで最も一般的に報告された有害な現象は、上咽頭炎、頭痛および上部気道感染（表 2 3）であった。

【0 6 1 7】

A B T－8 7 4 q 4 w k 治療群の 1 6 名の患者は、q 1 2 w k 群の 6 名の患者およびプラセボ群の 3 名の患者と比較して、背部痛を経験し、このことは、この現象についての可能性のある用量応答性の関係を示唆した。いずれの可能性のある関連についての理由もわかっていない。

【0 6 1 8】

【表 3 0】

表 2 3：患者の $\geq 5\%$ で生じる治療－緊急の有害な現象

10

	誘導相		維持相			全てのABT －8 7 4 (N=9 9 8) ^a
	ABT－8 7 4 (N=9 8 1)	プラセボ (N=4 8 4)	ABT－8 7 4 q 4 (N=2 9 7)	ABT－8 7 4 q 1 2 (N=2 9 8)	プラセボ (N=1 4 9)	
	n (%)					
上咽頭炎	6 3 (6. 4)	2 0 (4. 1)	3 9 (1 3. 1)	3 5 (1 1. 7)	9 (6. 0)	1 0 6 (1 0. 6)
頭痛	5 3 (5. 4)	9 (1. 9)	0	0	0	6 6 (6. 6)
上部気道感染	4 9 (5. 0)	2 0 (5. 0)	4 8 (1 6. 2)	2 4 (8. 1)	8 (5. 4)	1 0 4 (1 0. 4)
背部痛	0	0	1 6 (5. 4)	6 (2. 0)	3 (2. 0)	<5%

20

^a全ての患者は、誘導相において A B T－8 7 4 に無作為化され、維持相において A B T－8 7 4 に再無作為化された。

【0 6 1 9】

深刻な有害な現象は、誘導相の間に、2 0 名（2. 0 %）の A B T－8 7 4 および 6 名（1. 2 %）のプラセボ治療患者で生じた（表 2 4）。

【0 6 2 0】

深刻な有害な現象のうち、A B T－8 7 4 群の 5 つ（0. 5 %）およびプラセボ群の 1 件（0. 2 %）が、感染の現象を含んだ（表 2 4）。

30

【0 6 2 1】

プラセボ対照誘導相の間に、6 件の悪性病変の現象が A B T－8 7 4 群で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。

【0 6 2 2】

A B T－8 7 4 で治療された患者で観察された悪性の現象のうち、最も多かったものは、扁平上皮皮膚癌または基底細胞皮膚癌であった（表 2 4）。

【0 6 2 3】

合計で 7 件の主要有害心イベント（M A C E）（心筋梗塞、脳卒中または心血管疾患死と定義される。）が、A B T－8 7 4 を受けている患者で発生した。プラセボを受けている患者において、M A C E 現象は観察されなかった（表 2 4）。

40

【0 6 2 4】

【表 3 1】

表 2 4 : 治療一緊急の有害な現象および興味対象の有害な現象のまとめ

	誘導相		維持相		
	ABT-874 (N=981)	プラセボ (N=484)	ABT-874 q 4 (N=297)	ABT-874 q 12 (N=298)	プラセボ (N=149)
	n (%)				
任意のAE	517 (52.7)	229 (47.3)	215 (72.4)	183 (61.4)	86 (57.7)
研究薬の中止 を導く任意の AE	17 (1.7)	4 (0.8)	3 (1.0)	6 (2.0)	1 (0.7)
任意の重篤な AE	20 (2.0)	6 (1.2)	4 (1.3)	9 (3.0)	2 (1.3)
死亡	1 ^a	0	0	0 ^b	0
特定の興味 対象のAE:					
任意の感染	219 (22.3)	96 (19.8)	132 (44.4)	107 (35.9)	41 (27.5)
重篤な感染	5 (0.5)	1 (0.2)	0	2 (0.7)	1 (0.7)
悪性病変	6 (0.6)	0	3 (1.0)	5 (1.7)	0
SCC	4 (0.4)	na	0	2 (0.7)	na
BCC	0	na	2 (0.7)	2 (0.7)	na
その他	2 (0.2) ^c	na	1 (0.3) ^d	1 (0.3) ^e	na
心血管疾患	5 (0.5) ^f	0	1 (0.3) ^g	1 (0.3) ^h	0

AE=有害な現象; SCC=扁平上皮癌; BCC=基底細胞癌; na=当てはまらず。

^a 1名の患者が、死亡をもたらす心停止を経験した（現象は、特定の興味対象のAE、心血管疾患にも列挙した。）。

^b 1件の死亡の現象が、研究の中止の>45日後に、特定の興味対象のAEに列挙される心血管疾患の現象を有した患者において経験された。

^c 1名の患者が、研究の43日目に肺癌であると診断され、1名が研究の15日目に上咽頭癌であると診断された。

^d 1名の患者が、研究の285日目に結腸癌であると診断された。

^e 1名の患者が、研究の266日目に扁桃癌であると診断された。

^f 1名の患者が心停止し、3名が心筋梗塞を有し、1名が脳卒中を有した。

^g 1名の患者が、急性冠症候群の現象を有した。

^h 1名の患者が、心筋梗塞を有した。

【0625】

7件のMACE現象のうち、5件が研究治療の最初の2ヶ月以内に発生した（図26）。

全てのMACE現象が、冠動脈心疾患（CHD）²についての危険因子が存在した患者で発生した。

【0626】

結論

ABT-874は、中等度から重度の乾癬の患者において、プラセボと比較して、迅速

10

20

30

40

50

で有意により高い有効性応答を誘導した。

【0627】

4週間ごとのABT-874の投薬は、12週間ごとよりも応答のよりよい維持をもたらした。

【0628】

感染および悪性病変の有害な現象のより高い発生率が、プラセボ治療患者に対してABT-874で観察された。ABT-874の免疫調節機構を考慮して、これらの知見は予期できないことでなく、これらの現象についての監視およびサーベイランスの必要性を支持する。

【0629】

MACE現象について数字の不均衡が観察され、ABT-874群において7件が報告されたが、プラセボ群においていずれの現象も報告されなかった。心血管疾患の現象は、乾癬患者集団において予期できないのではなく、MACE現象の数の増加が、ABT-874で治療された患者における再現可能な現象であるかは、さらなる評価が決定する。

【0630】

[実施例13]

ABT-874の安全性および有効性をエタネルセプト(ETN)およびプラセボに対して、中等度から重度の慢性の尋常性乾癬の患者において比較する第III相無作為化対照試験からの有効性および安全性の結果

【0631】

目的

研究M10-315の主な目的は、第III相試験において、エタネルセプトおよびプラセボに対するABT-874の有効性および安全性を、中等度から重度の慢性の尋常性乾癬の対象において12週間にわたって比較することであった。

【0632】

方法

主要な導入基準

少なくとも6ヶ月間にわたる慢性の尋常性乾癬の臨床診断を有する ≥ 18 歳の男性および女性

スクリーニングの前少なくとも2ヶ月間およびベースライン(0週目)訪問時に安定な尋常性Ps

罹患体表面積(BSA) $\geq 10\%$

ベースライン(0週目)訪問時に少なくとも中等度(≥ 3)の医師の全体的評価(PGA)および ≥ 12 のPASIスコア。

主要な除外基準

以前に全身抗IL-12/23p40治療(ABT-874を含む。)に曝露されていたこと

以前にETNに曝露されていたことまたはETNに対する既知の過敏症

局所的治療、光療法または全身療法を中止できないこと。

【0633】

研究デザイン(図27)

12週の二重盲検ダブルダミー多施設無作為化研究

患者は、3つの以下の治療群のうちの1つに無作為化された(2:2:1);「a」は、用量が毎週2回投与される場合にその週の第二の用量を示す:

0週目と4週目に200mg ABT-874 SC、その後8週目に100mg ABT-874 SC

0、0a、1、1a、2、2a、3、3a、4、4a、5、5a、6、6a、7、7a、8、8a、9、9a、10、10a、11および11a週目にて3-4日間隔で毎週2回の50mgのETN SC

0週目と4週目にプラセボSC、その後ABT-874投薬とマッチングするように8

10

20

30

40

50

週目にプラセボ S C または E T N 投薬とマッチングするように 0、0 a、1、1 a、2、2 a、3、3 a、4、4 a、5、5 a、6、6 a、7、7 a、8、8 a、9、9 a、10、10 a、11 および 11 a 週目にて 3-4 日間隔で毎週 2 回のプラセボ S C。

【0634】

有効性指標

「無」または「最小限」の P G A スコア (0 / 1) を 12 週目に達している。

患者の比率

P A S I 7 5 / 9 0 / 1 0 0 応答を 12 週目にて達成している患者の比率。

【0635】

安全性指標

有害な現象および深刻な有害な現象を、研究を通じて評価した。

【0636】

統計学的方法

有効性分析は、治療企図 (I T T) 集団において行った；非応答者のデータ補完を用いて、欠落しているデータを取り扱った。

【0637】

集計された施設により階層化された C o c h r a n - M a n t e l - H a e n s z e l 検定を用いて、一次的分析において P G A 0 / 1 または P A S I 7 5 を 12 週目に達成している各治療群の患者の比率を比較した。

【0638】

カイ二乗検定または適切であれば F i s h e r の正確確率検定を用いて、P A S I 9 0 または 1 0 0 を 12 週目に達成している各治療群における患者の比率を比較した。

【0639】

全ての統計学的検定は、有意水準 0.05 の両側検定であった。

【0640】

安全性分析は、安全性集団で行った；安全性変数は、治療群によりまとめた。

【0641】

結果

350 名の患者が登録され、分析された：

A B T - 8 7 4、N = 1 3 9

エタネルセプト、N = 1 3 9

プラセボ、N = 7 2

ベースラインの人口学的小および臨床上的特徴は、治療群にわたって同様であった (表 25)。

【0642】

10

20

30

【表 3 2】

表 25：ベースラインの人口学的および臨床上的特徴

	プラセボ (N=72)	エタネルセプト (N=139)	ABT-874 (N=139)	合計 (N=350)
年齢 (y r s) ^a	45.0 (13.6)	45.2 (14.8)	44.9 (12.9)	45.1 (13.8)
男性、n (%)	46 (63.9)	85 (61.2)	93 (66.9)	224 (64.0)
白人、n (%)	67 (93.1)	127 (91.4)	122 (87.8)	316 (90.3)
乾癬の期間 ^a	15.5 (11.7)	15.2 (12.1)	16.3 (12.0)	15.7 (11.9)
体重 (k g) ^a	92.9 (25.2)	96.9 (24.9)	96.1 (24.5)	95.8 (24.8)
% BSA ^a	22.1 (13.4)	24.7 (13.9)	24.9 (17.8)	24.2 (15.5)
PGA、n (%)				
中等度	34 (47.2)	69 (49.6)	63 (45.3)	166 (47.4)
重度	35 (48.6)	63 (45.3)	67 (48.2)	165 (47.1)
極めて重度	3 (4.2)	7 (5.0)	9 (6.5)	19 (5.4)
PASIスコア ^a	18.3 (6.4)	18.5 (6.0)	19.4 (7.9)	18.8 (6.9)
以前の病歴、n (%)				
任意のCVD	26 (36.1)	56 (40.3)	52 (37.4)	134 (38.3)
高脂血症	6 (8.3)	8 (5.8)	15 (10.8)	29 (8.3)
糖尿病	7 (9.7)	13 (9.4)	9 (6.5)	29 (8.3)

PGA=医師の全体的評価

PASI=乾癬面積および重度指標

BSA=体表面積

^a平均 (SD)

^b同じ体の組織において2つ以上の診断が報告された患者はいずれも、合計の体の組織において1度だけ計数した。

【0643】

有効性

プラセボ (4.2%) またはエタネルセプト (29.5%) を受けている患者と比較して、ABT-874 治療群における患者の統計学的に有意により大きいパーセンテージ (72.7%) が、0/1 のPGAを12週目に達成した、 $P < 0.001$ (図28)。

【0644】

プラセボ (6.9%) またはエタネルセプト (39.6%) を受けている患者と比較して、ABT-874 治療群における患者の統計学的に有意により大きいパーセンテージ (80.6%) が、PASI 75 応答を12週目に達成した [$P < 0.001$] [図29]。

【0645】

12週目に、プラセボ (それぞれ4.2%および0) またはエタネルセプト (それぞれ13.7%および5.8%) を受けている患者と比較して、PASI 90 および PASI 100 応答が、ABT-874 治療群における患者の統計学的により大きいパーセンテージ (それぞれ55.4%および28.8%) により達成された [図30および31]。

【0646】

安全性

それぞれABT-874 およびエタネルセプト治療群の患者の、プラセボ治療群の患者よりも高いパーセンテージが、有害な現象を経験した (それぞれ50.4%、49.6%

および 44.4%）〔表 26〕。

【0647】

治療の中止は、エタネルセプトおよび A B T - 8 7 4 治療群の両方において、各群 2.9%（4 / 139）の中止で低かった（表 26）。

【0648】

深刻な有害な現象は、プラセボを受けている 2 名（2.8%）の患者（冠動脈疾患、乾癬）、エタネルセプトを受けている 1 名（0.7%）の患者（乳癌）および A B T - 8 7 4 を受けている 2 名（1.4%）の患者（結腸癌、痙攣）で報告された（表 26）。

【0649】

研究の間に、死亡は発生しなかった（表 26）。

10

【0650】

【表 33】

表 26：治療－緊急の有害な現象（AE）の概要

	プラセボ N=72	治療群、n (%)	
		エタネルセプト N=139	A B T - 8 7 4 N=139
任意の AE	32 (44.4)	69 (49.6)	70 (50.4)
任意の重度の AE	2 (2.8)	1 (0.7)	2 (1.4)
任意の重篤な AE	2 (2.8)	1 (0.7)	2 (1.4)
研究薬の中止を導く任意の AE	2 (2.8)	4 (2.9)	4 (2.9)
死亡	0	0	0

20

【0651】

感染の深刻な有害な現象を含む感染の有害な現象の発生率は、A B T - 8 7 4 治療群とエタネルセプト治療群との間で同等であった（表 27）。

【0652】

8 名の患者が、悪性病変を経験した：A B T - 8 7 4 治療群の 3 名（結腸、基底細胞皮膚、扁平上皮皮膚）、エタネルセプト治療群の 4 名（2 名の基底細胞皮膚、1 名の扁平上皮皮膚、胸部）およびプラセボ治療群の 1 名の黒色腫（表 27）。

【0653】

8 名の患者が、虚血性心疾患関連現象を報告した。これらの現象のうち 7 件は、クレアチンホスホキナーゼの増加であり、1 つの現象は、プラセボ患者における冠動脈心疾患であった。

30

【0654】

心筋梗塞、脳卒中または心血管疾患死と定義される主要有害心イベント（MACE）は、いずれの治療群でも報告されなかった（表 27）。

【0655】

【表 3 4】

表 2 7 : 興味対象の治療－緊急の有害な現象

	治療群		
	プラセボ	エタネルセプト	ABT-874
	N=72 n (%)	N=139 n (%)	N=139 n (%)
任意の感染	10 (13.9)	39 (28.1)	34 (24.5)
任意の重篤な感染	0	0	0
任意の日和見感染	0	0	0
任意の悪性病変	1 (1.4)	4 (2.9)	3 (2.2)
扁平上皮癌	0	1 (0.7)	1 (0.7) ^a
基底細胞癌	0	2	1 (0.7)
その他	1 (1.4) ^b	1 (0.7) ^c	1 (0.7) ^d
任意の注射部位の反応	3 (4.2)	12 (8.6)	5 (3.6)
任意の神経系傷害	0	0	1 (0.7) ^e
任意のMACE ^f	0	0	0

^a 1名の患者が、研究の92日目に口唇腫瘍、不特定の悪性段階であると診断された。

^b 1名の患者が、研究の30日目に黒色腫であると診断された。

^c 1名の患者が、研究の110日目に上皮内乳癌であると診断された。

^d 1名の患者が、研究の66日目に結腸癌であると診断された。

^e 1名の患者が、研究の73日目に痙攣であると診断された。

^f 心筋梗塞、脳卒中または心血管疾患死と定義される主要有害心イベント

【0656】

ABT-874およびエタネルセプト治療群の両方の患者の少なくとも5%で発生した最も頻繁に報告された治療－緊急の有害な現象は、上部気道感染（それぞれ7.2%および11.5%）および上咽頭炎（それぞれ7.2%および7.9%であった）（表28）。

【0657】

【表 3 5】

表 2 8 : 任意の治療群の≥5%の患者で生じる治療－緊急の有害な現象

	治療群		
	プラセボ	エタネルセプト	ABT-874
	N=72 n (%)	N=139 n (%)	N=139 n (%)
上部気道感染	0	16 (11.5)	10 (7.2) [†]
上咽頭炎	6 (8.3)	11 (7.9)	10 (7.2)

[†] P=0.017、ABT-874対プラセボ

【0658】

結論

ABT-874は、2つの一次的同時評価項目の統計学的に有意な結果：12週間でのPGA0/1（P<0.001）およびPASI75（P<0.001）により明示されるように、プラセボおよびエタネルセプトの両方よりも優れていた。

【0659】

この研究集団において、死亡なし、MACEなしならびに深刻な感染および悪性病変の比較的低い発生率が、治療群にわたって報告された。

【0660】

[実施例 1 4]

10

20

30

40

50

中等度から重度の乾癬の患者におけるエタネルセプトおよびプラセボに対する A B T - 8 7 4 の有効性および安全性：V E R T O 研究

【0661】

目的

V E R T O 研究のねらいは、12週間にわたる、中等度から重度の慢性の尋常性乾癬を治療のための、エタネルセプトおよびプラセボと比較した、A B T - 8 7 4 の有効性、安全性および耐容性を評価することであった。

【0662】

方法

主な導入基準

少なくとも6ヶ月間にわたる慢性の尋常性乾癬の臨床診断を有する ≥ 18 歳の男性および女性

スクリーニングの前少なくとも2ヶ月間およびベースライン（0週目）訪問時に安定な尋常性 P s

罹患体表面積（B S A） $\geq 10\%$

ベースライン（0週目）訪問時に少なくとも中等度（ ≥ 3 ）の医師の全体的評価（P G A）および ≥ 12 の乾癬面積および重度指数（P A S I）スコア

【0663】

主な除外基準

以前に全身的抗 I L - 1 2 / 2 3 p 4 0 治療（A B T - 8 7 4 を含む。）に曝露されていたこと

以前に E T N に曝露されていたことまたは E T N に対する既知の過敏症

局所的治療、光療法または全身療法を中止できないこと。

【0664】

研究デザイン（図32）

12週目の二重盲検ダブルダミー多施設無作為化研究

患者は、3つの以下の治療群のうちの1つに無作為化された（2：2：1）；「a」は、用量が毎週2回投与される場合にその週の第二の用量を示す：

0週目と4週目に200mg A B T - 8 7 4 S C、その後8週目に100mg A B T - 8 7 4 S C

0、0 a、1、1 a、2、2 a、3、3 a、4、4 a、5、5 a、6、6 a、7、7 a、8、8 a、9、9 a、10、10 a、11および11 a週目にて3-4日間隔で毎週2回の50mgの E T N S C

0週目と4週目にプラセボ S C、その後 A B T - 8 7 4 投薬とマッチングするように8週目にプラセボ S Cまたは E T N 投薬とマッチングするように0、0 a、1、1 a、2、2 a、3、3 a、4、4 a、5、5 a、6、6 a、7、7 a、8、8 a、9、9 a、10、10 a、11および11 a週目にて3-4日間隔で毎週2回のプラセボ S C。

【0665】

有効性指標

「無」または「最小限」の P G A スコア（0/1）を12週目に達している患者の比率
P A S I 7 5 / 9 0 / 1 0 0 応答を12週目にて達成している患者の比率

【0666】

安全性指標

有害な現象および深刻な有害な現象（S A E）を、研究を通じて評価した。

【0667】

統計学的方法

有効性分析は、治療企図（I T T）集団において行った；非応答者のデータ補完（N R I）を用いて、欠落しているデータを取り扱った。

【0668】

集計された施設により階層化された C o c h r a n - M a n t e l - H a e n s z e l

10

20

30

40

50

検定を用いて、PGA 0 / 1 または PASI 75 を 12 週目に達成している各治療群の患者の比率を比較した。

【0669】

カイ二乗検定または適切であれば Fisher の正確確率検定を用いて、PASI 90 または 100 を 12 週目に達成している各治療群における患者の比率を比較した。

【0670】

全ての統計学的検定は、有意水準 0.05 の両側検定であった。

【0671】

安全性分析は、安全性集団で行った；安全性変数は、治療群によりまとめた。

【0672】

結果

合計で 347 名の患者が、VERTO に登録された。ベースラインの人口学的および臨床上的特徴は、治療群にわたって同様であった（表 29）。

【0673】

【表 36】

特徴	治療群			合計 (N=347)
	プラセボ (N=68)	ETN (N=141)	ABT-874 (N=138)	
年齢 (yrs) ^a	44.0 (13.6)	43.1 (12.5)	43.6 (14.3)	43.4 (13.4)
男性、n (%)	47 (69.1)	98 (69.5)	89 (64.5)	234 (67.4)
人種、n (%)				
白人	65 (95.6)	127 (90.1)	126 (91.3)	318 (91.6)
黒人	1 (1.5)	7 (5.0)	4 (2.9)	12 (3.5)
アジア人	2 (2.9)	6 (4.3)	4 (2.9)	12 (3.5)
その他	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.6)
乾癬の期間 ^a	19.1 (13.2)	17.0 (12.7)	16.1 (12.5)	17.03 (12.7)
体重 (kg) ^a	96.5 (27.2)	94.5 (20.4)	93.2 (22.9)	94.3 (22.8)
% BSA ^a	23.8 (15.5)	24.1 (15.0)	23.6 (16.6)	23.8 (15.7)
PGA、n (%)				
中等度	42 (61.8)	72 (51.1)	77 (55.8)	191 (55.0)
重度	24 (35.3)	60 (42.6)	57 (41.3)	141 (40.6)
極めて重度	2 (2.9)	9 (6.4)	4 (2.9)	15 (4.3)
PASI スコア ^a	18.5 (6.9)	19.4 (8.0)	18.4 (7.2)	18.8 (7.5)
以前の病歴、n (%)				
任意の CVD ^b	28 (41.2)	37 (26.2)	49 (35.5)	114 (32.9)
高脂血症	5 (7.4)	11 (7.8)	15 (10.9)	31 (8.9)
糖尿病	4 (5.9)	6 (4.3)	6 (4.3)	16 (4.6)

^a平均 (SD)

^b同じ体の組織において2つ以上の診断を報告した患者は、合計の体の組織において1度だけ計数した。

【0674】

有効性

プラセボ (2.9%) または ETN (39.7%; 図 33) を受けている患者と比較して、ABT-874 治療群における患者の統計学的に有意により大きいパーセンテージ (71.0%) が、0 / 1 の PGA を 12 週目に達成した。

【0675】

プラセボ (7.4%) または ETN (56.0%; 図 34) を受けている患者と比較して、ABT-874 治療群における患者の統計学的に有意により大きいパーセンテージ (81.9%) が、PASI 75 応答を 12 週目に達成した。

【0676】

12 週目に、プラセボ (それぞれ 1.5% および 0%) または ETN (それぞれ 23.4% および 7.1%; 図 35 および 36) を受けている患者と比較して、PASI 90 および PASI 100 応答が、ABT-874 治療群における患者の統計学的により大きい

10

20

30

40

50

パーセンテージ（それぞれ 59.4% および 37.0%）により達成された。

【0677】

安全性

ETN または ABT-874 を受けている患者のわずかにより高いパーセンテージが、プラセボを受けている患者と比較して、有害な現象（AE）を経験した。しかし、2つの有効治療についての安全性プロファイルは、同様であった（表30）。

【0678】

深刻な有害な現象は、ABT-874 を受けている4名（2.9%）の患者（ウイルス感染、上皮内黒色腫、心配／疼痛、腰椎骨折）、ETN を受けている1名（0.7%）の患者（皮膚感染）および1名（1.5%）のプラセボ患者（股関節骨折；表30）で報告された。

10

【0679】

研究の間に、死亡は発生しなかった（表30）。

【0680】

【表37】

表30：治療－緊急の有害な現象の概要

	治療群、n (%)		
	プラセボ (N=68)	ETN (N=141)	ABT-874 (N=138)
任意のAE	31 (45.6)	76 (53.9)	68 (49.3)
任意の重度のAE	1 (1.5)	3 (2.1)	6 (4.3)
任意の重篤なAE	1 (1.5)	1 (0.7)	4 (2.9)
研究薬の中止を導く任意のAE	0	4 (2.8)	4 (2.9)
死亡	0	0	0

20

【0681】

感染の深刻な有害な現象を含む感染の有害な現象を有する患者のパーセンテージは、治療群にわたって同等であった（表31）。

【0682】

ETN および ABT-874 群のそれぞれにおいて1件の悪性病変が報告された：ETN を受けている1名の患者は、研究の84日目に基底細胞癌であると診断され、1名のABT-874 治療患者が、研究の29日目に悪性の上皮内黒色腫であると診断された（表31）。

30

【0683】

3件の虚血性心疾患AEが、ETN 群で報告された；4件が、ABT-874 治療患者について報告された。

【0684】

心筋梗塞、脳卒中または心血管疾患死と定義される主要有害心イベント（MACE）は、いずれの治療群でも報告されなかった（表31）。

【0685】

40

【表 3 8】

表 3 1 : 興味対象の治療—緊急の有害な現象

	治療群、n (%)		
	プラセボ (N=68)	ETN (N=141)	ABT-874 (N=138)
任意の感染	13 (19. 1)	34 (24. 1)	31 (22. 5)
任意の重篤な感染	0	1 (0. 7) ^a	1 (0. 7) ^b
任意の日和見感染	0	0	0
結核	0	0	0
任意の悪性病変	0	1 (0. 7) ^c	1 (0. 7) ^d
非黒色腫皮膚癌	0	1 (0. 7)	0
MACE	0	0	0

^a皮膚感染^bウイルス感染^c患者は、研究の84日目に基底細胞癌であると診断された。^d患者は、研究の29日目に悪性上皮内黒色腫であると診断された。

【0686】

ABT-874またはETNを受けている患者で最も一般的に発生した有害な現象は、上咽頭炎、上部気道感染、注射部位の反応および頭痛であった。プラセボ患者について最も頻繁に報告された有害な現象は、上部気道感染であった（表32）。

【0687】

【表 3 9】

表 3 2 : 任意の治療群の患者の≥5%で生じる治療—緊急の有害な現象

	治療群、n (%)		
	プラセボ (N=68)	ETN (N=141)	ABT-874 (N=138)
上咽頭炎	2 (2. 9)	11 (7. 8)	10 (7. 2)
上部気道感染	6 (8. 8)	8 (5. 7)	9 (6. 5)
注射部位の反応	3 (4. 4)	13 (9. 2)	8 (5. 8)
頭痛	2 (2. 9)	7 (5. 0)	2 (1. 4)

【0688】

結論

中等度から重度の乾癬の患者において、ABT-874は、2つの一次的同時評価項目の統計学的に有意な結果：12週間の治療の後のPGA0/1（ $P < 0.001$ ）およびPASI75（ $P < 0.001$ ）により明示されるように、プラセボおよびエタネルセプトの両方よりも優れていた。

【0689】

この研究の間に、死亡またはMACEの現象は発生しなかった。さらに、深刻な感染または悪性病変を経験している患者のパーセンテージについて、治療群にわたって差は見られなかった。

【0690】

〔実施例15〕

中等度から重度の乾癬の患者におけるメトトレキサートに対するABT-874の有効性および安全性

ねらい：中等度から重度の乾癬の治療についてのABT-874の有効性および安全性を、メトトレキサートのものと比較すること。

【0691】

方法：第III相52週の二重盲検活性対照試験（NCT00679731）。患者は

10

20

30

40

50

、A B T-8 7 4（0週目と4週目に200mg、その後8-48週目について4週間ごとに100mg A B T-8 7 4）またはメトトレキサート（毎週5-25mg）に、1：1に無作為化された。非応答患者（24週目に乾癬面積および重度指数（P A S I）＜75および医師の全体的評価（P G A）＞0／1または24週目の後にP A S I＜50およびP G A＞3の患者）は、研究から中止させた。4つの一次的評価項目は、24週目にP A S I 75、24週目に0または1のP G A、52週目にP A S I 75および52週目に0または1のP G Aスコアを有する患者のパーセンテージであった。安全性評価は、研究を通じて行った。非応答者のデータ補完（N R I）を用いて、欠落しているデータを取り扱った。

【0692】

結果：317名の患者が研究に登録された。A B T-8 7 4治療患者の68.8%が、メトトレキサート治療患者の27.6%と比較して、研究を完了した。24週目にて、P A S I 75は、A B T-8 7 4治療患者の81.8%により、メトトレキサート治療患者の39.9%に対して達成され（ $P<0.001$ ）、0または1のP G Aは、A B T-8 7 4治療患者の80.5%により、メトトレキサート治療患者の34.4%に対して達成された（ $P<0.001$ ）。52週目にて、A B T-8 7 4患者の66.2%が、メトトレキサート患者の23.9%に対してP A S I 75を達成し（ $P<0.001$ ）、A B T-8 7 4患者の63.0%が、メトトレキサート患者の20.2%に対して0または1のP G Aを達成した（ $P<0.001$ ）。深刻な有害な現象の患者または有害な現象により中止した患者の数は、両方の治療群について同様であった。

【0693】

結論：24および52週間にて、A B T-8 7 4は、中等度から重度の乾癬の患者におけるP A S I 75およびP G A 0／1の一次的評価項目の点で、メトトレキサートよりも優れていた。

【0694】

〔実施例16〕

中等度から重度の乾癬についてのA B T-8 7 4対エタネルセプトまたはプラセボ治療：健康関連の生活の質の成果

ねらい：乾癬の患者における健康関連の生活の質（H R Q O L）に対するA B T-8 7 4対エタネルセプトまたはプラセボでの治療の影響を評価する。

【0695】

方法：この12週の二重盲検比較研究において、患者は、A B T-8 7 4（0週目と4週目に200mg、8週目に100mg）、エタネルセプト（50mg 毎週2回）またはプラセボでの治療に無作為化された。H R Q O L成果は、皮膚科学的な生活の質指数（D L Q I）、P s 関連疼痛（V A S-P s）および乾癬性関節炎関連疼痛（V A S-P s A）についての視覚的アナログ尺度、ならびに短縮版36健康調査の精神的（M C S）および身体的（P C S）健康度スコアを含んだ。より低いD L Q IおよびV A Sスコアならびにより高いM C SおよびP C Sスコアは、よりよい成果を示した。最終観察の引き延ばし補完が、欠落している値について用いられた。治療は、ベースラインから12週目までの平均の変化についての共変数の分析を用いて比較された。臨床的に意義のある最小の差（M C I D 応答）以上の改善を有する患者のパーセンテージが、カイ二乗検定を用いて比較された。

【0696】

結果：A B T-8 7 4での治療（ $N=138$ ）は、D L Q I（-10.3対-8.1または-3.0）、V A S-P s（-29.1対-24.0または-6.1）およびM C S（5.4対3.2または1.0）においてエタネルセプト（ $N=141$ ）またはプラセボ（ $N=68$ ）よりも、ならびにP C S（4.6対-0.3）およびV A S-P s A（-23.5対-7.2）においてプラセボのみに対するより大きい平均の改善と有意に（ $p<0.05$ ）関連した。有意により大きいM C I D 応答率が、A B T-8 7 4を用いて、M C S（43.4対30.6または20.6%）についてエタネルセプトまたはプラセボに

10

20

30

40

50

対して、ならびにDLQI（81.5対38.1%）、PCS（45.0対28.6%）、VAS-PsA（69.2対28.6%）およびVAS-Ps（56.6対25.8%）についてプラセボのみに対して観察された。

【0697】

結論：ABT-874は、全ての健康関連の生活の質の成果測定においてプラセボに対して、ならびにDLQI、VAS-PsおよびMCSにおいてエタネルセプトに対して有意により大きい改善を示した。有意により多くの患者が、ABT-874を用いて、全ての成果の測定においてプラセボに対して、およびMCSにおいてエタネルセプトに対して臨床的に意義のある改善を達成した。

【0698】

〔実施例17〕

中等度から重度の乾癬の患者における健康関連の生活の質に対するABT-874対エタネルセプトまたはプラセボの影響

ねらい：乾癬患者における健康関連の生活の質（HRQOL）に対するABT-874対エタネルセプトまたはプラセボの影響を評価する。

【0699】

方法：患者は、ABT-874（0週目と4週目に200mg、8週目に100mg）、エタネルセプト（50mg毎週2回）またはプラセボでの12週の二重盲検処置に無作為化された。評価は、皮膚科学的な生活の質指数（DLQI）、乾癬関連疼痛（VAS-Ps）および乾癬性関節炎関連疼痛（VAS-PsA）についての視覚的アナログ尺度、ならびに短縮版36健康調査精神的（MCS）および身体的（PCS）要素サマリースコアを含んだ。最終観察の引き延ばし補完が、欠落している値について用いられた。共変数の分析が、ベースラインから12週目までの平均の変化において治療を比較した。カイ二乗検定が、臨床的に意義のある最小の差（MCID応答）以上の改善を有する患者のパーセンテージにおいて治療を比較した。

【0700】

結果：ABT-874治療（N=139）は、全ての成果についてプラセボ（N=72）よりも（DLQI、11.1対3.0；PCS、4.6対1.1；MCS、6.3対2.1；VAS-Ps、36.0対7.5；VAS-PsA、38.6対3.2）有意に（ $p < 0.05$ ）より大きい改善を有した。ABT-874は、DLQI（11.1対9.0）、VAS-Ps（36.0対29.4）およびMCS（6.3対3.9）についてエタネルセプト（N=139）よりも有意により大きい改善と関連した。VAS-PsについてのMCID応答率は、ABT-874について、エタネルセプトまたはプラセボ（73.9%対58.0%対29.6%）よりも有意により大きかった。DLQI、MCS、PCSおよびVAS-PsAについてのMCID応答率は、ABT-874を用いて、エタネルセプトまたはプラセボに対してより大きかったが、差は、プラセボに対してのみ有意であった（DLQI、81.8%対32.9%；MCS、45.6%対30.4%；PCS、55.9%対34.8%；VAS-PsA、83.9%対20.0%）。

【0701】

結論：プラセボと比較して、ABT-874は、全てのHRQOL測定において、有意により大きい平均の改善およびMCID応答率と関連した。エタネルセプトと比較して、ABT-874は、DLQI、VAS-PsおよびMCSにおいて有意により大きい改善ならびにVAS-Psについてより大きいMCID応答率を有した。

【0702】

〔実施例18〕

ABT-874を用いる乾癬治療：健康関連の生活の質ならびに作業生産性および活動の障害に対する影響

ねらい：乾癬患者における健康関連の生活の質（HRQOL）、作業生産性および活動の障害（WPAI）に対するABT-874の影響を評価する。

【0703】

方法：患者は、誘導相 A B T-874（0週目と4週目に200mg、8週目に100mg）またはプラセボを受けるように無作為化された。12週目に「無／最小限」の医師の全体的評価を達成している患者を、52週目までの維持相 A B T-874（4週間ごと [q4] または12週間ごと [q12] に100mg）またはプラセボに再無作為化した。HRQOL 成果は、皮膚科学的生活の質指数（DLQI）、尋常性乾癬および乾癬性関節炎関連疼痛についての視覚的アナログ尺度ならびに短縮版36健康調査の精神的健康度および身体的健康度スコアを含んだ。全活動障害（TAI）は、WPAI-SHP：PSO 質問票により評価された。最終観察の引き延ばし補完方法が、欠落している値について用いられた。共変数の分析が、治療間のベースラインから12週目および52週目までの平均の改善を比較した。カイ二乗検定が、臨床的に意義のある最小の差（MCID 応答）以上の改善を有する患者のパーセンテージを比較した。

10

【0704】

結果：A B T-874 治療（N=981）は、全ての成果についてプラセボ（N=484）よりも有意に（ $p < 0.05$ ）より大きい12週目のMCID 応答率を有した（例えばDLQI、78.1%対19.4%；TAI、51.4%対15.3%）。再無作為化の後に、52週目のMCID 応答率は、乾癬性関節炎関連疼痛を除く全ての成果において、A B T-874 q4（N=297）についてq12（N=298）よりも有意により大きかった。両方のA B T-874 群は、全ての成果についてプラセボ（N=149）よりも有意により大きいMCID 応答率を有した（例えばDLQI、81.1%対71.1%対49.3%；TAI、56.9%対45.1%対31.0%）。全ての成果における平均の改善は、12週目にてプラセボよりもA B T-874 について、および52週目にA B T-874 q12 またはプラセボよりもA B T-874 q4 について有意により大きかった。

20

【0705】

結論：プラセボに対する乾癬についてのA B T-874 治療は、HRQOL の有意により大きい改善、ならびに誘導相および維持相の両方におけるTAI の低下と関連した。

【0706】

[実施例19]

中等度から重度の乾癬の患者の亜群にわたるA B T-874 に対する応答

ねらい：中等度から重度の乾癬の患者の亜群におけるA B T-874 の有効性を評価すること。

30

【0707】

方法：52週の二重盲検研究において、患者は、A B T-874（0週目および4週目に200mg；8週目に100mg）またはプラセボ（PCB）に無作為化され、次いで、PGA「無／最小限」（PGA0/1）が12週目に達成されたならば、A B T-874 100mg 4週間ごと（q4wk）、100mg 12週間ごと（q12wk）またはPCB q4wk に再無作為化された（NCT00570986）。一次的評価項目は、PGA0/1（12週目および52週目）およびPASI75（12週目）であった。評価項目のNRI 分析は、ベースライン特徴により行った。安全性は、研究を通じて評価した。

40

【0708】

結果：1,465名の患者がベースラインにて無作為化された（平均のPASI：19.2±7.4；A B T-874、N=981；PCB、N=484）。以前の生物学的物質あり／なしの患者におけるA B T-874（n=173/808）対PCB（n=76/408）についての12週目での応答は、PGA0/1：65.9%/78.2%対1.3%/4.9%；およびPASI75：74.6%/82.1%対1.3%/5.1%であった。A B T-874-q4wk（n=46/252）対q12wk（n=49/249）についての52週目での応答は、PGA0/1：78.3%/79.4%対34.7%/43.0%であった。P s Aの既往歴あり／なしの患者について、A B T-874（n=290/691）対PCB（n=150/334）についての12週目での応答は、

50

P G A 0 / 1 : 7 1 . 7 % / 7 7 . 9 % 対 0 . 7 % / 6 . 0 % ; および P A S I 7 5 : 7 8 . 6 % / 8 1 . 6 % 対 1 . 3 % / 6 . 0 % であった。A B T - 8 7 4 - q 4 w k (n = 8 6 / 2 1 2) 対 q 1 2 w k (n = 7 9 / 2 1 9) についての 5 2 週目での応答は、P G A 0 / 1 : 7 7 . 9 % / 7 9 . 7 % 対 3 0 . 4 % / 4 5 . 7 % であった。より多くの感染および悪性病変が、A B T - 8 7 4 を受けた患者において P C B に対して 1 2 週目までに発生した (それぞれ 2 2 . 3 % 対 1 9 . 8 % および 0 . 6 % 対 0) 。主要有害心イベント (M A C E) は、7 名の A B T - 8 7 4 治療患者で発生した (いずれも以前の生物学的物質を受けていなかった ; 1 名が P s A を有した ; 平均のベースライン P A S I : 1 5 . 8 ± 3 . 2) 。M A C E は、P C B 治療患者において発生しなかった。

【0709】

結論：高いパーセンテージの A B T - 8 7 4 治療患者が、以前の生物学的治療または P s A の既往歴に関わらず、P G A 0 / 1 (1 2 週目および 5 2 週目) および P A S I 7 5 (1 2 週目) を達成した。より多くの感染、悪性病変および M A C E が、A B T - 8 7 4 治療患者において P C B 治療患者に対して発生し、このことは、これらの現象についての密接なサーベイランスの重要性を示した。

【0710】

[実施例 20]

中等度から重度の乾癬の治療のための A B T - 8 7 4 の長期間の安全性—非盲検長期投与研究からの暫定的分析

導入：抗 I L - 1 2 / 2 3 因子である A B T - 8 7 4 の進行中の非盲検長期投与研究 (O L E) からの暫定的結果は、予備的で長期間の安全性データを提供する。

【0711】

方法：以前の第 2 相または第 3 相の乾癬試験において A B T - 8 7 4 に無作為化された患者は、それぞれの以前の研究の完了または該研究における応答の喪失により、この 1 6 0 週の新施設 O L E への参加資格を有する。患者は、O L E ベースラインにて開始する 1 0 0 m g A B T - 8 7 4 を 4 週間ごとに受ける。この分析は、O L E の間に ≥ 1 用量の A B T - 8 7 4 を受けた全ての患者を含む (安全性セット)。O L E または先行する研究のいずれかからの A B T - 8 7 4 の第一の用量からであって研究薬の最後の用量の $\leq 4 5$ 日後の有害な現象 (A E) は、記録される。この暫定的分析は、2 0 0 9 年 1 1 月 2 6 日時点で入手可能なデータを提供する。

【0712】

結果：締切日において、安全性セットは、2, 2 9 8 名の患者からなった (2 9 0 4 . 0 P Y 薬剤曝露、4 2 1 . 7 ± 1 8 6 . 8 日の平均の治療日数 ; 6 8 . 8 % 男性 ; 平均年齢 4 5 . 2 ± 1 3 . 2 歳) 。2 . 7 % が、A E のために離脱した ; 8 9 . 1 % が、まだ登録されている。 ≥ 5 % の患者で発生している A E は、U R I (1 3 . 6 %) 、上咽頭炎 (1 3 . 4 %) 、頭痛 (6 . 7 %) 、関節痛 (5 . 8 %) および高血圧症 (5 . 2 %) であった。感染性の A E は、4 5 . 5 % で発生した ; 1 . 0 % で深刻な感染 (最も一般的 : 蜂巣炎、n = 8 ; 肺炎、n = 5 ; 敗血症、n = 4 ; および憩室炎、n = 3) ; および 0 . 3 % で日和見感染 (カンジダ症、n = 3 ; 口腔カンジダ症、n = 1 ; 食道カンジダ症、n = 1 ; およびコクシジオイデス症、n = 1) 。患者の 1 . 6 % は、悪性病変を有した ; 1 . 2 % が N M S C を有した (B C C、n = 1 5 ; S C C、n = 1 6) ; 1 件の上皮内黒色腫が発生した。リンパ腫は観察されなかった。1 8 の主要有害心イベント (M A C E) が発生した (先行する研究の間に 7 件、O L E の間に 1 1 件 ; 心筋梗塞、n = 1 1 ; 脳卒中、n = 3 ; および心血管疾患死、n = 4 ; 7 2 . 2 % 男性 ; 8 8 . 9 % 年齢 $\geq 4 5$ 歳 ; 全員が ≥ 2 の C A D 危険性を有した ; O L E 現象までの平均の時間 3 1 . 5 週間) 。

【0713】

結論：O L E 暫定的分析は、感染、N M S C および M A C E の A E を、中等度から重度の乾癬の治療のために A B T - 8 7 4 を受けている患者において、密接に監視する必要性を支持する。

【0714】

〔実施例 2 1〕

抗インターロイキン 1 2 / 2 3 モノクローナル抗体である A B T - 8 7 4 の第 I I I 相無作為化プラセボ対照臨床試験の集計された分析

目的：A B T - 8 7 4 第 I I I 相臨床試験にわたっての中等度から重度の乾癬における有効性および安全性の経験を決定すること。

【0 7 1 5】

方法：3つの無作為化プラセボ対照研究からのデータを、12週間を通じて集計した。全ての研究において、中等度から重度の乾癬の患者は、A B T - 8 7 4（0週目と4週目に200mg、その後8週目に100mg）またはマッチングプラセボに2：1に無作為化された。3つの試験は、12週目での医師の全体的評価「無」または「最小限」スコア（P G A 0 / 1）およびベースラインからの乾癬面積および重度指数（P A S I 7 5）の75%の改善の共通の一次的評価項目を測定した（それぞれ、非応答者のデータ補完を用いて分析した。）。二次的評価項目は、P A S I 9 0 / 1 0 0 および D L Q I を含んだ。有害な現象は、各研究の間であって研究薬の最後の用量から45日目までに収集した。

【0 7 1 6】

結果：データは、1882名の患者について集計した（A B T - 8 7 4、N = 1 2 5 8 [67.4%男性、90.3%白人、平均 [SD] 年齢 45.3 [13.3] y r s ; プラセボ、N = 6 2 4、同様の人口学的要素を有する）。ベースライン P A S I は、群間で同様であった（A B T - 8 7 4 およびプラセボについてそれぞれ 19.0 [7.5] および 19.1 [7.2]）。75.1%（945 / 1258）および 80.8%（1017 / 1258）の A B T - 8 7 4 治療患者が、プラセボを受けている患者の 4.2%（26 / 624）および 5.1%（32 / 624）と比較して、それぞれ P G A 0 / 1 および P A S I 7 5 を 12 週目に達成した（両方の評価項目について $p < 0.001$ ）。12週目での P A S I 9 0 応答は、A B T - 8 7 4 対プラセボ群においてそれぞれ 60.7%（763 / 1258）対 1.8%（11 / 624）であった；P A S I 1 0 0 応答は、A B T - 8 7 4 で 32.4%（407 / 1258）であり、プラセボ群では達成されなかった（両方の評価項目について $p < 0.001$ ）。ベースライン D L Q I スコアは、A B T - 8 7 4 治療患者およびプラセボ治療患者について 12.9 [7.0] および 12.8 [6.9] であった。12週目にて、各群についての D L Q I の平均のパーセント変化は、それぞれ -79.1 [28.9] 対 1.4 [69.8] であった。深刻な有害な現象（A E）割合は、A B T - 8 7 4 対プラセボについて 2.1% および 1.4% であった。感染性および深刻な感染性 A E についての発生割合は、A B T - 8 7 4 について 22.6% および 0.5% であり、プラセボについて 19.1% および 0.2% であった。N M S C は、A B T - 8 7 4 を受けている 6 名の患者において観察され、プラセボでは全く観察されなかった。5名の A B T - 8 7 4 治療患者が、主要有害心イベント（M A C E）を有し、M A C E は、プラセボでは観察されなかった。

【0 7 1 7】

結論：中等度から重度の乾癬における3つの第 I I I 相プラセボ対照試験から集計した有効性の結果は、プラセボに対して A B T - 8 7 4 での優れた P G A および P A S I 応答を明示した。より高い割合の感染、N M S C および M A C E が、プラセボに対して A B T - 8 7 4 を用いて発生し、このことは、これらの現象を、より大きい乾癬集団において監視する必要性を強調した。

【0 7 1 8】

〔実施例 2 2〕

中等度から重度の乾癬の治療のためのブリアキヌマブ（商標）をエタネルセプトおよびプラセボと比較する2つの第 I I I 相試験からの集計された安全性および有効性の結果

ねらい：中等度から重度の乾癬の治療についてブリアキヌマブ（商標）をエタネルセプト（E T N）およびプラセボ（p b o）と比較する2つの独立した試験からの有効性および安全性の結果の統合した分析を提供すること。

【0 7 1 9】

方法：有効性および安全性データは、2つの12週の第ⅠⅠⅠ相ダブルダミー無作為化試験（NCT00710580、NCT00691964）から集計した。患者は、ブリアキヌマブ（商標）（0週目と4週目に200mg、その後8週目に100mg）、ETN（50mg 毎週2回）またはマッチングpboに2：2：1で無作為化された。12週目にて、一次的有効性の評価項目は、「無」または「最小限」（0／1）のPGAスコアを達成している患者のパーセンテージおよびPASI75応答を達成している患者のパーセンテージであった。二次的評価項目は、12週目のPASI90およびPASI100応答率を含んだ。有害な現象（AE）は、研究を通じて評価された。非応答者のデータ補完（NRI）を用いて、欠落しているデータを取り扱った。

【0720】

結果：個別の試験結果は、ETNおよびpboに対するブリアキヌマブ（商標）の優れた有効性を明示した（ $P < 0.001$ 、ブリアキヌマブ（商標）対ETNまたはpbo、両方の研究について両方の一次的評価項目）。この集計された分析について、697名の患者からのデータが分析された：ブリアキヌマブ（商標）、 $N = 277$ ；ETN、 $N = 280$ ；pbo、 $N = 140$ 。12週目にて、ブリアキヌマブ（商標）治療患者、ETN治療患者およびpbo治療患者のそれぞれ71.8%、34.6%および3.6%が、PGA0／1を達成した（ $P < 0.001$ ；ブリアキヌマブ（商標）対ETNまたはpbo）。ブリアキヌマブ（商標）治療患者、ETN治療患者およびpbo治療患者についての12週目のPASI75応答率は、それぞれ81.2%、47.9%および7.1%であった（ $P < 0.001$ 、ブリアキヌマブ（商標）対ETNまたはpbo）。12週目のPASI90およびPASI100応答率は、ブリアキヌマブ（商標）／ETN／pboで治療した患者についてそれぞれ57.4%／18.6%／2.9%および32.9%／6.4%／0.0%であった（PASI90および100の両方について $P < 0.001$ 、ブリアキヌマブ（商標）対ETNまたはpbo）。深刻なAEの割合は、ブリアキヌマブ（商標）／ETN／pbo患者について2.2%／0.7%／2.1%であった。深刻な感染の割合は、ブリアキヌマブ（商標）／ETN／pbo患者について0.4%／0.4%／0%であった。死亡または主要有害心イベント（MAE）は、いずれの治療群においても存在しなかった。

【0721】

結論：2つの独立した試験からの集計された有効性の結果は、ブリアキヌマブ（商標）が、中等度から重度の乾癬の治療のためにETNおよびpboよりも優れていることを明示した。深刻な有害な現象は、全ての群にわたって低く、MAEは観察されなかった。

【0722】

〔実施例23〕

中等度から重度の乾癬の治療のためのABT-874の長期の安全性および有効性－非盲検長期投与研究からの暫定的分析

乾癬の治療におけるABT-874の安全性および有効性を、2009年11月26日時点で得られた結果の観点で、暫定的に評価した。患者は、先行するABT-874乾癬第ⅠⅠ相または第ⅠⅠⅠ相試験の完了または該試験における応答の喪失の後に、登録についての参加資格を有した。研究の期間は160週間と計画され、治療は、0週目から開始する4週間ごとの100mg ABTを含んだ。

【0723】

先行する第ⅠⅠ相または第ⅠⅠⅠ相臨床試験は、表33に示す研究を含む。

【0724】

【表 4 0】

表 3 3 : 第 I I 相および第 I I I 相の研究

研究	デザイン	研究 N	OLE N
M05-736	第 I I 相 3 期用量範囲探索研究 ; 12 週 DB、36 週 o b s. / 再治療、その後 60 週 OL 再治療	180	84
M06-890	第 I I I 相 2 期研究 ; 12 週誘導相、40 週維持相	1465	1346
M10-114	第 I I I 相、12 週 DB、プラセボおよび実薬対照試験 (ETN)	347	308
M10-315	第 I I I 相、12 週 DB、プラセボおよび実薬対照試験 (ETN)	350	314
M10-255	第 I I I 相、52 週 DB、実薬対照試験 (MTX)	317	246

【0725】

中等度ないし深刻な乾癬の治療における A B T - 8 7 4 の有効性を、図 3 7 に示されるようなこれらの以前の研究において明示した。

【0726】

本実施例で示すデータは、結果の暫定的な分析を示す。

【0727】

有効性の維持：評価された患者は、(i) 先行する第 I I 相または第 I I I 研究の間および現行の非盲検長期投与 (OLE) 研究において少なくとも 1 用量の A B T - 8 7 4 を受け、(i i) O L E における最初の用量の際またはその前の最後の評価において「無」または「最小限」の医師の全体的評価スコア (P G A 0 / 1) を有する患者を含んだ。P G A スコアならびに乾癬面積および重度指数 (P A S I) 応答を、OLE の間に 12 週間ごとに決定した。(研究 M 0 6 - 8 9 0 から登録された患者は、誘導相の間に少なくとも 1 用量の A B T - 8 7 4 を受けていなくてはならないことに注意されたい。)

【0728】

2298 名の患者が、この暫定的分析の時点で少なくとも 1 用量の A B T - 8 7 4 を O L E において受けた。具体的には、251 名 (10.9%) の患者が、OLE から中止され、61 名 (2.7%) が、有害な現象のために離脱した。最終的に、625 名の患者が、有効性維持集団の基準を満たした (すなわち、初期の研究において負荷用量 (200 - 200 - 100 mg) を受け、OLE 研究に入る際に「無」または「最小限」の P G A スコアを有した患者)。集団の人口学的および臨床上的特徴は、以下のとおりであった。

【0729】

【表 4 1】

表 3 4 : 先行する研究のベースラインでの集団の人口学的および臨床上的特徴

	全ブリアキヌマブ (商標) (N=2298)
男性、n (%)	1581 (68.8)
白人、n (%)	2101 (91.4)
年齢、y r s、平均 (SD)	45.2 (13.2)
体重、k g、平均 (SD)	93.1 (23.0)
乾癬の期間、y r s、平均 (SD)	18.6 (12.3)
1 回目の投与の前の P A S I*、平均 (SD)	16.6 (8.8)
1 回目の投与の前の B S A*、%、平均 (SD)	24.8 (16.1)

* A B T - 8 7 4 (先行する研究または O L E のいずれかにおける) の 1 回目の投与の前のベースラインから。

【0730】

有効性維持の暫定的分析の結果は、図38および39に示される。具体的には、図38は、経時的にPASI75を維持した患者のパーセンテージを示し、図39は、経時的にPASI100を維持した患者のパーセンテージを示す。これらの結果は、先行する第I相および第III相の研究において達成されたPASIおよびPGA応答の高いレベルが、4週間ごとの100mgを用いるさらなる治療の際に全般的に維持されたことを示唆する。

【0731】

安全性分析：評価された患者は、(i) 現行の非盲検長期投与（OLE）研究において少なくとも1用量のABT-874を受け、(ii) 先行する研究またはOLEのいずれかにおいて受けたABT-874の第一の用量から有害な影響を受けた患者を含んだ。安全性は、研究を通じておよび研究薬の最後の投薬から45日目まで評価した。

【0732】

以下の表は、具体的な有害な影響の発生についてまとめる。

【0733】

【表42】

表35：暫定的な安全性の結果

	現象を有するブリアキヌマブ(商標) 患者 (%) (N=2298)	現象 (E/100PYs) (PYs=2904)
任意のAE	1673 (72.8)	7177 (247.1)
最も一般的なAE*		
上部気道感染	313 (13.6)	426 (14.7)
感染		
上咽頭炎	309 (13.4)	456 (15.7)
頭痛	154 (6.7)	220 (7.6)
関節痛	133 (5.8)	146 (5.0)
高血圧症	120 (5.2)	126 (4.3)
任意の感染	1045 (45.5)	2002 (68.9)
任意の重篤な感染	24 (1.0)	30 (1.0)
日和見感染	6 (0.3)	6 (0.2)
悪性病変	37 (1.6)	42 (1.4)
NMSC	28 (1.2)	33 (1.1)
リンパ腫	0	0

【0734】

よって、中等度から重度の乾癬の治療のためにABT-874を受けている患者は、あるいくつかの有害な現象、特に感染、非黒色腫皮膚癌（NMSC）および心血管疾患の現象について監視されるべきである。

【0735】

MAE分析：評価された患者は、先行する臨床研究または現行の非盲検長期投与（OLE）研究において少なくとも1用量のABT-874を受けた患者を含んだ（N=2520；3010.6患者年数）。合計で18件のMAE（主要有害心イベント）が同定された。7件のMAEは、1つの無作為化対照あり予備的臨床試験において同定され、そのうち5件は初期の12週プラセボ対照治療期間の間、および2件は12週目と52週目の間であった。さらに、11件のMAEが、OLE研究において同定された。

【0736】

18件のMAEのうち、11件は、非致命的心筋梗塞であり、3件は、非致命的脳血管発作であり、4件は、心血管疾患死であった。

【0737】

MAEの割合は、表36に示すとおりであった：

10

20

30

40

50

【0738】

【表43】

表36：MACEの割合

MACEの割合：	MACE (n)	患者年数 (PYs)	MACE/100 PYs	95% CI
12週PI対照期 間	5	376.7	1.33	(0.43、3.10)
全ブリアキヌマブ (商標)治療期間*	18	3010.6	0.60	(0.35、0.94)

*締切：2009年11月26日

【0739】

MACEの頻度は、図40に示すように、経時的に等しく分配されていると見られる。よって、ABT-874への曝露の期間との関連は見られなかった。

【0740】

さらなる危険性の分析を行い、ここでは、標準的な心血管性危険因子を、以前の第III相もしくは第III相の研究またはOLEにおいて少なくとも1用量のABT-874を受けた患者における単変量分析により分析した。標準的な心血管性危険因子は、肥満度指数(BMI)、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリド、収縮期/拡張期血圧、高血圧症の既往歴、糖尿病の既往歴、心血管疾患(CVD)の既往歴、現在の喫煙および年齢を含む。

【0741】

表37に示すように、MACEを経験している18名の対象が、以下の危険因子を有した：

【0742】

【表44】

表37：心血管性危険因子を有するMACEの患者のパーセンテージ

心血管性危険因子	n (%)
BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	16 (88.9)
BL HDL $< 40 \text{ mg/dL}$	8 (44.4)
BL LDL $> 100 \text{ mg/dL}$	8 (44.4)
BL TG $> 200 \text{ mg/dL}$	7 (38.9)
BL Glc $\geq 126 \text{ mg/dL}$	8 (44.4)
現在の喫煙者	4 (22.2)
男性	13 (72.2)
M $\geq 45 \text{ yrs}$ / F $\geq 55 \text{ yrs}$	16 (88.9)
高血圧症	12 (66.7)
糖尿病	4 (22.2)

【0743】

(1) 糖尿病の既往歴；(2) 少なくとも30以上の肥満度指数；(3) 不適当な血圧調節(少なくとも140/90以上の血圧；および(4) (i) 心筋梗塞；(ii) 入院を必要とする狭心症；(iii) 血管再生を必要とする冠動脈疾患；(iv) 末梢動脈疾患；(v) 入院を必要とするうっ血性心不全；(vi) 脳卒中または(vii) 一過性脳虚血発作の少なくとも1つと定義される心血管疾患の既往歴を含む4つの具体的な心血管性危険因子が、MACEについて予測的であると同定された。

【0744】

結論として、表38に示すように、この分析は、0または1だけの心血管性危険因子を有する患者と比較して、少なくとも2の心血管性危険因子を有する患者においてMACEの割合がより高いことを示した。

【0745】

10

20

30

40

【表 4 5】

表 38：危険因子の数によるMACEの危険性

危険因子の数*	MACE (点)	N	比率	MACE (現象)	PY	E / 100 PY
0または1	3	1937	0.15%	3	2314.5	0.13
2から4	15	583	2.57%	15	696.1	2.15
全体	18	2520	0.71%	18	3010.6	0.60

*Hx糖尿病、Hx CVD、ベースラインにて調節されないBP ($\geq 140/90$)、BMI ≥ 30

【0746】

10

このデータは、心血管性危険因子を1つ有するまたは有さない患者において、MACEの割合が、ABT-874の投与により著しく低減され得ることを確認する。

【0747】

[実施例 24]

中等度から重度の乾癬の治療のための完全ヒトインターロイキン12/23モノクローナル抗体であるブリアキヌマブ（商標）の2つの投薬治療計画の有効性および安全性を評価する第III相無作為化プラセボ対照試験

導入

以前の第II相研究は、完全ヒト抗IL12/23モノクローナル抗体であるブリアキヌマブ（商標）が、中等度から重度の乾癬の治療に有効であったことを明示した（例えば上記の実施例1-11を参照されたい）（Kimball ABら、Arch Dermatol 2008; 144: 200-7。現行の研究は、ブリアキヌマブ（商標）の有効性および安全性をさらに評価し、プラセボに対して、2つの維持治療投薬治療計画を比較した。この研究からの知見は、中等度から重度の乾癬における抗IL-12/23治療についての利益-危険性プロファイルに対する広い洞察を提供する。

20

【0748】

方法

研究デザイン、倫理性および参加者

52週の無作為化二重盲検プラセボ対照試験を、2相で行った：12週の誘導相および維持相（これらの間に、治療は52週間を通じて継続された。）（図41）。ベースラインにて、参加者は、ブリアキヌマブ（商標）またはプラセボを受けるように2:1に無作為化された。治療は、0週目に、200mgのブリアキヌマブ（商標）の皮下用量で開始し、その後、4週目に200mgおよび8週目に100mgまたは0、4および8週目にマッチングプラセボであった。12週目に、「無」または「最小限」の医師の全体的評価（PGA）スコアを達成している患者は、3つの維持治療計画のうちの1つを受けるように2:2:1に再無作為化された：ブリアキヌマブ（商標）100mg 4週間ごと、100mg ブリアキヌマブ（商標）12週間ごとまたはプラセボ4週間ごと。

30

【0749】

研究のプロトコールおよび患者のインフォームドコンセントは、各参加研究現場での独立倫理委員会または機関審査局により承認され、インフォームドコンセントは、いずれの研究に関連する手順を開始する前に全ての患者により署名された。患者は、米国およびカナダ内の116の臨床現場から採用された。18歳以上の成人は、少なくとも6ヶ月にわたって中等度から重度の尋常性型乾癬（ $\geq 10\%$ の罹患体表面積、少なくとも「中等度」のPGAスコア、ならびに ≥ 12 の乾癬面積および重度指数（PASI）と定義される。）を有し、全身治療または光療法の候補であるならば、参加する資格を有した。

40

【0750】

妊娠可能な女性は、研究を通じておよび研究薬の最後の投薬の60日後にわたって少なくとも2つの避妊方法を用いるために必要であった。妊娠しているかまたは授乳中の女性は、参加から除外した。除外のその他の理由は、以前にIL-12阻害剤に曝露されていたことまたは乾癬の評価を妨げる任意の活発な皮膚状態を含んだ。患者は、いずれかのほ

50

とんど管理されていない医療状態またはいずれかの肝臓、腎臓もしくは血液学的疾患を有する場合は、登録されなかった。感染を有する患者または重度感染の危険性を有する患者も、研究から除外した。結核（TB）スクリーニングは、登録の前に全ての患者に対して行った。 $\geq 5\text{ mm}$ の硬結の精製ツベルクリン試験結果（以前のBCGワクチン接種に関わらず）および／または潜伏TBを示唆する胸部x線の知見を有する患者は、地域のガイドラインにより推奨される予防処置が研究治療を開始する前に始められない限り、登録されなかった。治療が成功した基底細胞もしくは非黒色腫扁平上皮皮膚癌または上皮内子宮頸癌以外の悪性病変の既往歴を有する患者は、登録されなかった。

【0751】

以下の療法の使用は、研究の間に許可されず、ベースラインの前のそれぞれの時間枠内で中止されなければならなかった：コルチコステロイド、ビタミンD類似体もしくはレチノイドを含む2週間以内の局所的治療（手掌、足底、顔、乳房下部領域または鼠径部への低い効力の局部コルチコステロイド以外）；2週間以内のUVB光療法；4週間以内のソラレンおよびUVA光療法；4週間以内の全身非生物学的治療；または12週間以内の生物学的治療。口腔または注射用コルチコステロイドのいずれの使用も許可されなかった。しかし、吸入コルチコステロイドは、安定な医療状態について継続できた。

10

【0752】

研究の目的および成果

研究は、中等度から重度の乾癬の治療のためのブリアキヌマブ（商標）の有効性および安全性を評価し、2つの維持投薬治療計画をプラセボに対して比較するために行われた。3つの一次的評価項目が測定された：12および52週目での「無」または「最小限」のPGAスコア、ならびに12週目でのベースラインPASIからの少なくとも75%の改善（ $\geq \text{PASI } 75$ ）。統計学的比較は、以下の順序で等級をつけた：1）ブリアキヌマブ（商標）についてプラセボに対する12週目のPGAの「無」または「最小限」の応答率；続いて2）2つの治療群の間での12週目のPASI75応答の比較；そして3）ブリアキヌマブ（商標）4週間ごと群についてプラセボに対する52週目のPGA「無」または「最小限」の維持割合；続いて4）ブリアキヌマブ（商標）12週間ごと群についてプラセボに対する52週目のPGA「無」または「最小限」の維持割合。

20

【0753】

二次的有効性分析は、PASI75、ならびにベースラインPASIからの90%および100%の改善（PASI90およびPASI100）を経時的に達成している患者の割合、ベースラインと比べたPASIの変化、ならびに経時的な皮膚科学的生活の質指数（DLQI）スコアを比較した。12週目でのPASI100、PASI90およびベースラインDLQIからの変化は、二次的評価項目に等級をつけ、経時的な平均のPASIスコアおよびPASI応答率は、等級づけしなかった。有効性の成果は、各ブリアキヌマブ（商標）投薬群対プラセボの間、および2つのブリアキヌマブ（商標）投薬群の間で比較した。

30

【0754】

追加の分析は、以下の亜群によるPGA「無」または「最小限」スコアおよびPASI75応答を評価した：以前の生物学的治療ありまたはなし；乾癬性関節炎（PsA）ありまたはなし； > 20 または ≤ 20 のベースラインPASIスコア；および $\geq 100\text{ kg}$ または $< 100\text{ kg}$ のベースライン体重。いずれかの心血管性の医療既往歴の罹病率または存在する心血管性危険因子は、治療群により事後に決定した。患者は、有害な現象について、研究を通じて、および研究治療の最後の投薬の45日後にわたって評価された。

40

【0755】

統計学的分析

1350名の対象の標本サイズ（ブリアキヌマブ（商標）を受ける900名およびプラセボを受ける450名）が、 $> 90\%$ の検出力をもたらして、プラセボに対するブリアキヌマブ（商標）の優越性を明示することが事前に推測された（優越性は、12週目に70%対4%のそれぞれブリアキヌマブ（商標）対プラセボ治療患者における「無」または「

50

最小限」のPGAスコアと定義された。)。12週目の後に各治療群において必要であった標本サイズは、およそ630名の患者が再無作為化され、プラセボを受ける患者の40%が「無」または「最小限」のPGAスコアを52週目まで維持すると仮定して決定された。再無作為化は、12週目にて2:2:1の様式で生じ、各ブリアキヌマブ(商標)群に配分された250名の患者およびプラセボに配分された125名が、PGA応答率の18%の差を検出するための90%検出力をもたらすことが確立された。

【0756】

無作為化の計画が、研究スポンサーの統計学部門で準備されて維持され、双方向音声応答システムを通じて管理された。0週目での無作為化は施設により行われ、12週目の再無作為化は、0週目に割り当てられた治療により階層化された。研究薬の全ての用量は、盲検様式で提供され、割り当てられた治療群は、研究の検査員および現場の人員、対象および研究を行う責任者であるスポンサーの臨床チームから隠された。

【0757】

全ての統計学的検定は、0.05に設定されたアルファレベルの両側検定であった。主変数および等級づけされた副変数は、階層的様式で分析され、ここでは、統計学的有意性が次に最も高く等級づけされている変数を用いて観察される場合にのみ、それぞれの連続的な比較が行われた。有効性の分析は、治療企図集団において行われ、欠落している値は、絶対変数について非応答者のデータ補完および連続変数について最終観察の引き延ばし補完を用いて補完した。一次的分析は、施設により調整されるCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて行われた。カイ二乗検定が、ペアワイズ比較のために用いられた。平均の変化スコアについての治療の差は、因子として治療および共変数としてベースライン値を用いるANCOVAを用いて分析された。

【0758】

12週目に4週間ごとブリアキヌマブ(商標)群に無作為化された1名の対象は、維持相の間に研究薬を受けず、よって、安全性分析に含まれなかった。

【0759】

結果
誘導相

1465名の患者が無作為化された(ブリアキヌマブ(商標)、n=981; プラセボ、n=484; 図42)。ベースラインの人口学的および臨床上的特徴は、2つの治療群の間で同等であり(表39)、他の第III相臨床試験において中等度から重度の乾癬について観察されたものと同様であった(Reich Kら、Lancet 2005; 366:1367-74頁; Menter Aら、J Am Acad Dermatol 2008; 58:106-15頁; Saurat JHら、Br J Dermatol 2008; 158:558-66頁; Papp KAら、Lancet 2008; 371:1675-84頁)。心血管関連の病歴または冠動脈心疾患(CHD)についての危険因子を有する患者のパーセンテージ(Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Jama 2001; 285:2486-97頁)は、群間で全般的に同様であった(表40)。

【0760】

プラセボと比較して、「無」または「最小限」のPGAスコアを12週目に達成している患者のパーセンテージは、ブリアキヌマブ(商標)で有意により高かった(ブリアキヌマブ(商標)群での76.0%対プラセボ群での4.3%、 $p < 0.001$; 図43)。PASI75応答は、22名(4.5%)のプラセボ治療患者と比較して、ブリアキヌマブ(商標)を受けている792名(80.7%)の患者で観察された($p < 0.001$; 表41)。ブリアキヌマブ(商標)で治療された患者の61.6%が、PASI90を達

成し、32.2%が、PASI100を達成した。応答は、迅速であった。PASIの51.7%の低下がブリアキヌマブ（商標）を用いて4週目までに観察され、改善は12週目まで継続した（このときのPASIの平均の低下は、85.4%であった。）（図44）。

【0761】

平均のDLQIスコアの大きい低下が、ブリアキヌマブ（商標）治療患者においても観察され、このことは、12週間以内での生活の質の著しい利益を示した。ブリアキヌマブ（商標）群についての平均のDLQIスコアは、ベースラインでの12.8（SD7.02）から12週目での2.7（SD4.12）まで減退したが、プラセボ群のDLQIスコアは、この期間にわたって比較的安定したままであった（表41）。

10

【0762】

亜群分析は、ブリアキヌマブ（商標）を受けている患者の65%を超えて70%までが、以前の生物学的治療、ベースラインPASIスコア、乾癬性関節炎の既往歴またはベースライン体重に関わらず、「無」または「最小限」のPGAスコアおよびPASI75応答を12週目に達成したことを明示した（表41）。

【0763】

維持相

12週間の治療の後に、766名の患者が、「無」または「最小限」のPGAに到達し、維持相に入り、そのうちの大多数はブリアキヌマブ（商標）群からであった（ $n=745$ ；図42）。これらの患者について、596名は、再無作為化されて、4週（ $n=298$ ）または12週（ $n=298$ ）のいずれかの間隔でブリアキヌマブ（商標）を受け続けたが、149名の患者は、プラセボに配分され、よってブリアキヌマブ（商標）治療から離脱した（離脱群）。これらの3つの治療群についてのベースラインでの人口学的および臨床上的特徴は、全般的に同様であり、誘導相治療群において観察されたものと同等であった（表42）。この報告は、初期にプラセボを受け、維持相において再無作為化された患者についての有効性の結果を除く。なぜなら、この群における数は非常に小さかったからである（ $n=21$ ）。

20

【0764】

「無」または「最小限」のPGAスコアを52週を通じて維持している患者のパーセンテージは、2つのブリアキヌマブ（商標）治療群について、治療離脱群よりも大きく、4週間ごと投薬群で最高であった（図45 [A]）。12週間ごとおよび4週間ごとの治療群のそれぞれにおける298名の患者のそれぞれ41.6%および79.2%と比較して、離脱群の149名の患者のうち、6.0%が、「無」または「最小限」のPGAスコアを52週目に有した（ $p<0.001$ ）。しかし、誘導中に達成された高い応答レベルが、離脱群において長期間にわたって長引いたことは、注目すべきである。維持相の間および治療からの離脱の12週間後の24週目に、45.6%の患者が、「無」または「最小限」のPGAスコアを維持した。

30

【0765】

維持相の間のPASI75応答率は、ブリアキヌマブ（商標）治療を継続した患者のうちで最も高かった；離脱群における8.7%に対して、4週間ごとおよび12週間ごとの投薬群の患者のそれぞれ82.6%および45.6%が、この有効性の応答を52週目に維持した（図45 B）。「無」または「最小限」のPGAスコアを再無作為化のときに有した患者の大部分により達成されたPASI100応答は、32週目までの進行中の治療とともに全般的に増加し続け、高用量群において、維持相の残りを悪化させなかった（図45 C）。4週間ごとおよび12週間ごとのブリアキヌマブ（商標）群のそれぞれ63.4%および23.5%が、治療から離脱した患者の4.0%と比較して、PASI100応答を52週目に有した（ $p<0.001$ ）。治療から離脱した患者におけるPASI応答率は、PGAの結果を反映し、疾患のベースラインレベルに向かう回復は長引いた。

40

【0766】

50

安全性の結果

ブリアキヌマブ（商標）を受けている患者において最も一般的に観察された有害な現象は、上咽頭炎、頭痛、上部気道感染（URI）および背部痛であった（表43）。背部痛が全ての治療群で観察されたが、これは、4週間ごとにブリアキヌマブ（商標）を受けている患者において、12週間ごとまたはプラセボに対して、より頻繁に報告された（それぞれ5.4%対2.0%および2.0%；表41）。深刻な有害な現象（SAE）が、誘導および／または維持相の間にブリアキヌマブ（商標）を受けた全ての患者の3.3%において観察された。誘導相の間のSAEの割合は、ブリアキヌマブ（商標）について、プラセボに対して同様であった（それぞれ2.0%対1.2%）。維持治療中に、SAEの割合は、12週間ごと投薬群について、4週間ごとまたはプラセボ群と比較して、より高かった（それぞれ3.0%対1.3%および1.3%）。 10

【0767】

ブリアキヌマブ（商標）に曝露された患者における感染の全体的な割合は、誘導相の間に、プラセボについての感染割合よりも高かった（998名の39.8%対484名の19.8%）。維持治療の間の感染の割合は、プラセボ対照期間の間に観察されたものよりも高く、4週間ごと投薬群において最高であった（表43）。100の患者－ブリアキヌマブ（商標）治療年数あたりの感染の合計数は、100.1であった（663の現象、および662.2の患者－ブリアキヌマブ（商標）曝露の年数）。深刻な感染は、全ての治療群において比較的稀であったが、最初の12週間の間にブリアキヌマブ（商標）治療患者において、プラセボ治療患者に対して、より頻繁に観察された（それぞれ0.5%対0.2%）。ブリアキヌマブ（商標）治療患者の0.4%で観察された蜂巣炎は、最も頻繁に報告された深刻な感染であった。4週間ごとの投薬を受けた患者において、12週目を超えて観察された深刻な感染は存在せず、12週間ごとおよび治療離脱群において低い割合が観察された（それぞれ0.7%および0.7%）。日和見感染は、口腔カンジダ症の2つの深刻でない現象（誘導相のプラセボ群および維持相の4週間ごと群においてそれぞれ1名の患者）、および誘導相の間にプラセボを受けている患者における、目の両側に局在化された悪化性サイトメガロウイルスの1件の深刻な現象に限定された。69名の患者が、研究薬の開始前に潜伏TBのための治療を開始した（ブリアキヌマブ（商標）、n = 52；プラセボ、n = 17）。TB感染の現象は、研究の間に観察されなかった。 20

【0768】

プラセボ対照および維持治療期間を組み合わせ、非黒色腫皮膚癌は、ブリアキヌマブ（商標）で治療された合計で10名の患者において観察されたが（扁平上皮癌の6名の患者および基底細胞癌の4名の患者；表43）、プラセボ群において報告されなかった。扁平上皮癌の4件の現象は、治療の最初の12週間以内に診断された。 30

【0769】

心停止、心筋梗塞、脳卒中または急性冠症候群と定義される主要有害心イベント（MACE）は、ブリアキヌマブ（商標）で治療された7名の患者において観察された。MACEは、プラセボ治療患者において観察されなかった。7件の現象のうちの5件は誘導相の間に発生し、発症は、研究治療の開始の後の21から55日目までの範囲であった。残りの2件の現象は、維持治療中の131と225日目に発生した。誘導相の間に観察された5件の現象のうち、1件は死亡をもたらした心停止であった（これは、CHDについてのいくつかの存在する危険因子（ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ の肥満度指数、 $> 200 \text{ mg/dL}$ のベースライントリグリセリドレベルおよび $\geq 126 \text{ mg/dL}$ の血糖を含む。）を有する50歳の男性患者において38日目に発生した。）。全てのその他の現象も、3つ以上の予め存在するCHDについての危険因子を有する患者において発生した。 40

【0770】

考察

中等度から重度の乾癬の患者におけるこの大規模無作為化プラセボ対照試験は、IL-12/23経路を標的にする治療様式に対する堅固な有効性の応答を明示し、これらのサイトカインを乾癬疾患のプロセスと関連付けた以前の研究をさらに確証する。12週間の 50

治療の後に、「無」または「最小限」のPGAおよびPASI75の一次的評価項目は、ブリアキヌマブ（商標）治療患者のそれぞれ76%および81%により達成された。さらに、PASIにおける平均で52%の改善が4週目までに観察され、このことは、有効性の迅速な開始を示唆した。PASI100応答を達成している患者のパーセンテージは、治療の20週間まで上昇し続け、改善のこの程度は、52週間まで著しく良好に維持された。各評価項目について、応答は、4週間ごと投薬治療計画で最もよく維持された。

【0771】

患者の様々な亜群で観察された高い程度の臨床応答は、著しい。以前の生物学的治療に
10 応答できずおよび／または重度の乾癬を有する患者は、治療することが全般的により困難
であるので、本研究においてこれらの基準を満たしているほとんどの患者が「無」または
「最小限」のPGAスコアおよびPASI75応答を達成したという事実は、ブリアキヌ
マブ（商標）を用いて観察されるかなりの有効性の利点を強調する。同様に、等しく高い
応答レベルが、関節炎を伴う患者およびより体重が多い患者において観察され、このこ
は、この抗IL-12/23因子の特に堅固な影響をさらに強調した。

【0772】

この第III相研究における安全性の知見は、別の抗IL-12/23因子であるウス
20 テキヌマブについて報告されたもの（Papp KAら、Lancet 2008；371：1675－84頁；Leonardi CLら、Lancet 2008；371：1665－74頁）と同等である以前の用量範囲探索研究における予備的結果と、特に観
察された感染の割合に関して、全般的に一致した（Kimball ABら、Arch
Dermatol 2008；144：200－7頁）。この研究において、感染の割合
は、維持治療相の間により高いとみられた。しかし、これは、「無」または「最小限」の
PGAの有効性の基準を満たさない結果として12週目に多数の患者が失われたことと関
係すると考えられる。それでもまだ、免疫調節治療を用いて感染の危険性が増加する可
能性があることは予期できないことに注目することは重要であり、これらの現象を抗IL-
12/23因子での治療の間に監視することは、正当化される。

【0773】

深刻な感染の割合は低く、最も一般的に観察された現象は、蜂巣炎であった、TBまた
30 は深刻な日和見真菌感染がこの大規模な研究で発生しなかったことは注目に値する。ブ
リアキヌマブ（商標）を4週間ごとに維持治療の間に受けている患者において、カンジダ症
の1件だけが観察された。報告されたより一般的な有害な現象のうち、背部痛について用
量応答性の関係がある可能性があると思われた。なぜなら、この現象を報告している患者
のパーセンテージは、4週間ごと投薬群について、12週間ごとまたはプラセボ群に対し
て、より高かったからである（しかし、これについての説明は明らかでない）。

【0774】

本研究において7件の主要有害心イベントが発生した（全て、ブリアキヌマブ（商標）
を受けている患者において）。最近の証拠は、乾癬の患者が心臓の現象についての主要危
40 険因子を有する傾向がより高く（Ludwig RJら、Br J Dermatol 2007；156：271－6頁；Gisoni Pら、Br J Dermatol 2007；157：68－73頁）、心筋梗塞の危険性がより高い（Gelfand
JMら、Jama 2006；296：1735－41頁）ことがあることを示唆する。
英国のGeneral Practice Research Databaseから同
定された、乾癬患者の広く代表的なコホートにおける大規模な前向き集団ベースの研究か
らの関心を引いてやまない証拠は、より若い年齢および重度の疾患は、独立して、心筋梗
塞の相対的危険性を3倍高めたことを見出した。動脈硬化病変におけるサイトカインは、
インターフェロンγの生成およびその他のサイトカインのカスケード（腫瘍壊死因子、IL-1
およびIL-6を含む。）を導くTh1応答を促進して、アテローム動脈硬化症を
促進する炎症性環境を創出することが報告されている（Hansson GK、Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005；352：1685－9
50

5 頁)。乾癬における T h 1 関連サイトカインの役割を考慮して、現在の証拠は、乾癬に
関与する炎症性プロセスと、冠動脈疾患において固有のものとの間の関連を示唆する。し
かし、生活様式危険因子またはストレスの管理の低さのような乾癬と関連する可能性があ
るその他の変動要因が心疾患の危険性に貢献するかどうかを区別するデータが欠如してい
る。

【0775】

主要有害心イベントは、本研究においてプラセボ治療患者のうちで観察されなかった。
この知見は、I L - 1 2 / 2 3 遮断薬であるウステクヌマブで治療された乾癬患者におけ
る研究と一致している。ウステクヌマブを第 I I 相プラセボ対照試験において受けた 2 5
2 名の患者のうち 4 名は、入院を必要とする心臓の現象を経験したが（2 件の心筋梗塞お
よび 1 件の心不全を含む。）、プラセボ群において現象は発生しなかった（K r u e g e
r G G ら、N E n g l J M e d 2 0 0 7 ; 3 5 6 : 5 8 0 - 9 2 頁）。ウス
テクヌマブのより大規模な第 I I I 相研究において、主要有害心イベントは、7 5 3 名のウ
ステキヌマブ治療患者のうちの 4 名で観察されたが、プラセボ治療患者では 1 件の現象が
、ウステクヌマブを受けるように入れ換えた後に観察された（L e o n a r d i C L ら
、L a n c e t 2 0 0 8 ; 3 7 1 : 1 6 6 5 - 7 4 頁）。中等度から重度の乾癬の患者
におけるウステクヌマブおよびエタネルセプトの対照試験において、3 件の主要有害心イ
ベントがウステクヌマブを用いて観察されたが、エタネルセプトを用いて発生しなかった
（G r i f f i t h s C E ら、N E n g l J M e d ; 3 6 2 : 1 1 8 - 2 8 頁）。
。逆に、主要有害心イベントは、ブリアキヌマブ（商標）の第 I I 相調査（K i m b a l
l A B ら、A r c h D e r m a t o l 2 0 0 8 ; 1 4 4 : 2 0 0 - 7 頁）またはウ
ステキヌマブの 2 回目の第 I I I 相試験（P a p p K A ら、L a n c e t 2 0 0 8 ;
3 7 1 : 1 6 7 5 - 8 4 頁）で観察されなかった。存在している心臓の危険因子について
の我々の事後分析は、群間でのわずかな不均衡を明らかにした。しかし、これらの重要で
ない差は、観察された心臓の現象の不釣り合いを説明しないと考えられる。現行の研究で
観察された M A C E およびウステクヌマブの以前の研究で観察されたものは、抗 I L - 1
2 / 2 3 治療に曝露された患者にほとんど限定されていたので、この新しい療法を用いる
治療、乾癬自体により提起される潜在的な危険性またはこれら 2 つの組み合わせが、これ
らの発生に貢献するかどうかを決定するために、さらなる証拠が重要である。これまでの
証拠の重みに鑑みて、乾癬患者において抗 I L 1 2 / 2 3 治療を開始する前に心臓危険因
子を同定し、治療の間に密接に監視することが、重要な予防指標である。

【0776】

まとめとして、この 5 2 週の多施設無作為化プラセボ対照試験からの有効性の結果は、
ブリアキヌマブ（商標）が、生物学的治療の以前の失敗、関節炎の関与またはより多い体
重のようなより複雑な治療の問題を有すると一般的に考えられる患者のうちであっても、
中等度から重度の乾癬の患者における高い有効性の応答を迅速に誘導して維持することを
示す。有効性の応答は、毎月の投薬治療計画を用いて最適に維持された。安全性の結果は
、ブリアキヌマブ（商標）の第 I I 相試験において観察されたものとほぼ一致したが、感
染、非黒色腫皮膚癌および M A C E の数は、より大きい患者集団でのさらなる調査を正当
化し、抗 I L - 1 2 / 2 3 因子の使用に伴うこれらの現象を監視する必要性を強調する。

【0777】

【表 4 6】

表 3 9 : 誘導相治療群によるベースラインでの人口学的および臨床上的特徴

	ABT-874 (N=981)	プラセボ (N=484)	合計 (N=1465)
人口学的特徴			
年齢 (歳)	45.7 (13.2)	45.1 (13.5)	45.5 (13.3)
性別、男性	666 (67.9%)	343 (70.9%)	1009 (68.9%)
体重 (kg)	93.8 (23.6)	93.1 (23.0)	93.5 (23.4)
人種			
アジア人	44 (4.5%)	18 (3.7%)	62 (4.2%)
黒人	31 (3.2%)	15 (3.1%)	46 (3.1%)
白人	888 (90.5%)	432 (89.3%)	1320 (90.1%)
その他	18 (1.8%)	19 (3.9%)	37 (2.5%)
臨床上的特徴			
罹患体表面積 (%)	24.8 (16.3)	25.7 (16.9)	25.1 (16.5)
乾癬面積および重度指数	19.1 (7.5)	19.3 (7.3)	19.2 (7.4)
皮膚科学的生活の質指数	12.8 (7.0)	12.7 (6.9)	12.8 (7.0)
乾癬の期間 (年)	18.9 (12.3)	19.2 (11.9)	19.0 (12.2)
乾癬性関節炎の患者	290 (29.6%)	150 (31.0%)	440 (30.0%)
医師の全体的評価			
中等度	514 (52.4%)	242 (50.0%)	756 (51.6%)
重度	408 (41.6%)	218 (45.0%)	626 (42.7%)
極めて重度	59 (6.0%)	24 (5.0%)	83 (5.7%)
データは平均 (SD) または n (%) である。			

10

20

【0778】

【表 4 7】

表 4 0 : 誘導相治療群によるベースラインでの心血管疾患についての危険因子

	ABT-874 (N=981)	プラセボ (N=484)	合計 (N=1465)
心血管疾患の病歴			
任意の心血管疾患	395 (40.3%)	178 (36.8%)	573 (39.1%)
狭心症	6 (0.6%)	2 (0.4%)	8 (0.5%)
不整脈	8 (0.8%)	5 (1.0%)	13 (0.9%)
うっ血性心不全	4 (0.4%)	1 (0.2%)	5 (0.3%)
冠動脈疾患	16 (1.6%)	5 (1.0%)	21 (1.4%)
高血圧症	302 (30.8%)	139 (28.7%)	441 (30.1%)
心筋梗塞	19 (1.9%)	6 (1.2%)	25 (1.7%)
失神	2 (0.2%)	0	2 (0.1%)
その他	171 (17.4%)	80 (16.5%)	251 (17.1%)
心血管性およびメタボリックシンドロームの危険因子 (ATP 111 2001)			
高血圧症 (血圧 $\geq 140/90$ mmHg または降圧薬を服用)	426 (43.4%)	199 (41.1%)	625 (42.7%)
喫煙	304 (31.0%)	148 (30.6%)	452 (30.9%)
糖尿病	98 (10.0%)	40 (8.3%)	138 (9.4%)
肥満 (BMI ≥ 30 kg/m ²)	508 (51.8%)	245 (50.6%)	753 (51.4%)
男性 ≥ 45 歳	374 (38.1%)	175 (36.2%)	549 (37.5%)
女性 ≥ 55 歳	78 (8.0%)	40 (8.3%)	118 (8.1%)
LDLコレステロール >100 mg/dL	542 (58.1%)	253 (55.0%)	795 (57.1%)
トリグリセリド >200 mg/dL	289 (29.6%)	132 (27.4%)	421 (28.9%)
HDLコレステロール <40 mg/dL	294 (30.1%)	145 (30.1%)	439 (30.1%)
複数の心血管性危険因子			
≥ 1 危険因子	928 (94.6%)	456 (94.2%)	1384 (94.5%)
≥ 2 危険因子	804 (82.0%)	386 (79.8%)	1190 (81.2%)
≥ 3 危険因子	600 (61.2%)	268 (55.4%)	868 (59.2%)
≥ 4 危険因子	361 (36.8%)	166 (34.3%)	527 (36.0%)
データは平均 (SD) またはn (%) である。			

【0779】

表 4 1 : そうでない」と記載しない限り非応答者の補充による 1 2 週目での患者の重症にわたる乾燥面積および重度指数 (P A S I) および皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) ならびに臨床応答の全体的な結果

	ABT-874 (N=981)	プラセボ (N=484)	p 値
PASI 75	792 (80. 7%)	22 (4. 5%)	<0. 001
PASI 90	604 (61. 6%)	7 (1. 4%)	<0. 001
PASI 100	316 (32. 2%)	0	<0. 001
DLQI ^a			
平均 (SD) ベースラインスコア	12. 8 (7. 02)	12. 7 (6. 93)	
平均 (SD) 12週目のスコア	2. 69 (4. 12)	12. 2 (7. 58)	
	PGA「無」または「最小限」 ABT-874	プラセボ	PASI 75 ABT-874
以前の治療			プラセボ
生物学的	114/173 (65. 9%)	1/76 (1. 3%)	129/173 (74. 6%)
非生物学的	632/808 (78. 2%)	20/408 (4. 9%)	663/808 (82. 1%)
疾患の重度			21/408 (5. 1%)
ベースラインPASI >20	207/299 (69. 2%)	4/166 (2. 4%)	237/299 (79. 3%)
ベースラインPASI ≤20	539/682 (79. 0%)	17/318 (5. 3%)	555/682 (81. 4%)
乾燥性関節炎の既往歴			7/166 (4. 2%)
あり	208/290 (71. 7%)	1/150 (0. 7%)	228/290 (78. 6%)
なし	538/691 (77. 9%)	20/334 (6. 0%)	564/691 (81. 6%)
体重			20/334 (6. 0%)
≥100 kg	233/346 (67. 3%)	4/172 (2. 3%)	252/346 (72. 8%)
<100 kg	513/635 (80. 8%)	17/312 (5. 4%)	540/635 (85. 0%)
値は、そうでない」と記載しない限り n (%) である。欠落しているDLQIスコアは、ベースライン以外は最終観察の引き延ばし補充で補充した (ABT-874、n=954; プラセボ、n=468)。			4/172 (2. 3%)
			18/312 (5. 8%)

【表 4 9】

表 4 2 : 誘導相の間に A B T - 8 7 4 に無作為化された患者についての維持相治療群によるベースラインでの
人口学的および臨床上的特徴

	ABT-874 4週間 ごと (N=298)	ABT-874 12週 間ごと (N=298)	ABT-874からの離 脱 (プラセボ) (N=149)
人口学的特徴			
年齢 (歳)	44. 6 (13. 3)	45. 5 (12. 6)	45. 0 (13. 4)
性別、男性	206 (69. 1%)	201 (67. 4%)	100 (67. 1%)
体重 (k g)	91. 3 (21. 3)	93. 7 (23. 4)	89. 3 (24. 6)
人種			
アジア人	13 (4. 4%)	7 (2. 3%)	14 (9. 4%)
黒人	7 (2. 3%)	7 (2. 3%)	5 (3. 4%)
白人	275 (92. 3%)	278 (93. 3%)	127 (85. 2%)
その他	3 (1. 0%)	6 (2. 0%)	3 (2. 0%)
臨床上的特徴			
罹患体表面積 (%)	23. 7 (14. 8)	22. 3 (13. 5)	25. 2 (17. 1)
乾癬面積および重度指数	18. 4 (6. 5)	18. 3 (6. 2)	18. 9 (8. 2)
皮膚科学的な生活の質指数	12. 7 (7. 1)	12. 6 (6. 8)	11. 9 (7. 0)
乾癬の期間 (年)	19. 1 (12. 1)	18. 5 (12. 1)	18. 9 (12. 4)
乾癬性関節炎の患者	86 (28. 9%)	79 (26. 5%)	42 (28. 2%)
医師の全体的評価			
中等度	170 (57. 0%)	164 (55. 0%)	85 (57. 0%)
重度	113 (37. 9%)	124 (41. 6%)	53 (35. 6%)
極めて重度	15 (5. 0%)	10 (3. 4%)	11 (7. 4%)
データは平均 (SD) または n (%) である。			

10

20

【0781】

【表 50】

表 43 : 誘導相の間、誘導相において A B T - 8 7 4 に割り当てられた患者についての維持相の間およびベースラインから 5 2 週目まで A B T - 8 7 4 に曝露された全ての患者について観察された有害な現象

	誘導相			維持相*		
	ABT-874 (N=981)	プラセボ (N=484)	ABT-874 q4 (N=297)	ABT-874 q12 (N=298)	プラセボ (N=149)	全てのABT-874 (N=998) †
任意のAE	517 (52.7%)	229 (47.3%)	215 (72.4%)	183 (61.4%)	86 (57.7%)	688 (68.9%)
最も頻繁に観察された						
上咽頭炎	63 (6.4%)	20 (4.1%)	39 (13.1%)	35 (11.7%)	9 (6.0%)	117 (11.7%)
頭痛	53 (5.4%)	9 (1.9%)	14 (4.7%)	10 (3.4%)	4 (2.7%)	67 (6.7%)
上部気道感染	49 (5.0%)	20 (4.1%)	48 (16.2%)	24 (8.1%)	8 (5.4%)	113 (11.3%)
背部痛	15 (1.5%)	9 (1.9%)	16 (5.4%)	6 (2.0%)	3 (2.0%)	36 (3.6%)
研究薬の中止を導く任意のAE	17 (1.7%)	4 (0.8%)	3 (1.0%)	6 (2.0%)	1 (0.7%)	27 (2.7%)
任意の重篤なAE	20 (2.0%)	6 (1.2%)	4 (1.3%)	9 (3.0%)	2 (1.3%)	33 (3.3%)
死亡	1 (0.1%) †	0	0	0 [§]	0	1 (0.1%)
特定の興味対象のAE						
任意の感染	219 (22.3%)	96 (19.8%)	132 (44.4%)	107 (35.9%)	41 (27.5%)	397 (39.8%)
任意の重篤な感染	5 (0.5%)	1 (0.2%)	0	2 (0.7%)	1 (0.7%)	8 (0.8%)
虫垂炎	1 (0.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
蜂巣炎	1 (0.1%)	0	0	2 (0.7%)	1 (0.7%)	4 (0.4%)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.2%)	0	0	0	0
肺炎	2 (0.2%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
腎盂腎炎	1 (0.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
敗血症	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
任意の日見感染	0	2 (0.4%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
カンジダ症	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
サイトメガロウイルス	0	1 (0.2%)	0	0	0	0
任意の悪性病変	6 (0.6%)	0	3 (1.0%)	5 (1.7%)	0	14 (1.4%)
扁平上皮癌	4 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	0	6 (0.6%)
基底細胞癌	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	4 (0.4%)
その他	2 (0.2%) †	0	1 (0.3%) ^{**}	1 (0.3%) ††	0	4 (0.4%)
任意の主要有害心イベント	5 (0.5%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	7 (0.7%)
心停止	1 (0.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
心筋梗塞	3 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	4 (0.4%)
脳卒中	1 (0.1%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
急性冠症候群	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)

データは、患者の数 (%) である [患者は、 ≥ 1 の有害な現象を有することがある。]。*誘導相または維持相の間にABT-874に無作為化された患者。†誘導または維持相の間に少なくとも1用量のABT-874を受けた全ての患者。‡ここに示す治療群のいずれかにおいて $\geq 5\%$ の発生率で報告された有害な現象。1名の患者は、死亡をもたらす心停止を経験した (特別な興味対象のAE、心血管疾患にも列挙した現象)。死亡の1件の現象は、特別な興味対象のAEに列挙した心血管性の現象を有した患者において、研究の中止の >45 日後に発生した。1名の患者は、研究の43日目に肺癌であると診断され、1名は、研究の15日目に咽頭癌であると診断された。*1名の患者は、研究の285日目に結腸癌であると診断された。††1名の患者は、研究の266日目に胃癌であると診断された。

データは、患者の救 (%) である [患者は、≥ 1 の有害な現象を有することがある。]。誘導相の間 A B T - 8 7 4 に無作為化された患者。誘導または維持相の間少なくとも 1 用量の A B T - 8 7 4 を受けた全ての患者。† 1 名の患者は、死亡を導く心停止を経験した (特別な興味対象の A E、心血管疾患にも列挙した現象)。死亡の 1 件の現象は、特別な興味対象の A E に列挙した心血管性の現象を有した患者において、研究の中止の > 4 5 日後に発生した。1 名の患者は、研究の 4 3 日目に肺腫であると診断され、1 名は、研究の 1 5 日目に上咽頭癌であると診断された。†† 1 名の患者は、研究の 2 6 6 日目に扁桃腺であると診断された。††† 1 名の患者は、研究の 2 6 6 日目に扁桃腺であると診断された。

〔実施例 25〕

中等度から重度の慢性の尋常性乾癬の患者における、メトトレキサートに対する完全ヒトインターロイキン 12 / 23 モノクローナル抗体であるブリアキヌマブ（商標）の有効性および安全性：第 I I I 相無作為化二重盲検試験からの 52 週の結果

乾癬の治療のために生物学的治療を用いることを支持する強い証拠があるが（Schmitt Jら、Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2008; 159: 513-26 頁）、特にメトトレキサート（MTX）のような伝統的な全身療法の代替として、生物学的物質の最適な使用を確立する必要性が存在する。MTXは、世界的に乾癬のために最もよく処方される全身療法である（Menter Aら、Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: 第4章. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol 2009; 61: 451-85 頁）。MTXに伴う一般的な有害な影響は、悪心、食欲不振、口内炎および疲労を含み、懸案の累積的または特異体質的な毒性は、肝毒性、骨髄抑制および肺線維症を含む（Menter Aら、同上）。MTXを用いる臨床的経験は豊富であるが、生物学的治療対MTXの大規模な対照試験はまばらである。MTXに対するアダリムマブでの優れた有効性が、16週の第 I I I 相無作為化試験において報告され（Saurat JHら、Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol 2008; 158: 558-66 頁）、26週の試験の予備的結果は、MTXに対するインフリキシマブでの優れた有効性を明示したが（Reich Kら、Infliximab is associated with greater improvement in health-related quality of life versus methotrexate for moderate-to-severe plaque-type psoriasis—the RESTORE1 trial. Abstract P1187）、データは、MTXの長期使用に限定されている。本実施例では、中等度から重度の尋常性乾癬の患者におけるブリアキヌマブ（商標）と比較した、MTXでの1年間の治療の有効性および安全性を評価するための最初の試験の結果を報告する。

【0783】

方法

患者

この第 I I I 相多施設無作為化二重盲検試験は、欧州およびカナダの43の現場で行われた。≥18歳の年齢の患者は、≥6ヶ月の乾癬の臨床診断を有し、≥2ヶ月の安定な尋常性乾癬を有し、全身療法または光療法の候補者でありならびに≥10%の体表面積の関与、≥3の医師の全体的評価（PGA）スコアおよび≥12の乾癬活性および重度指数（PASI）スコアをベースラインにて有するならば、参加する資格を有した。

【0784】

患者は、非尋常性の形態の乾癬を有しまたは I L-12 / -23 p40 標的治療もしくはMTXを以前に受けていたならば、参加資格を有さなかった。患者は、また、過去12週間もしくは5薬物半減期以内に生物学的物質もしくは治験薬での治療、過去4週間以内に従来の全身乾癬治療もしくは光療法または研究ベースラインの2週間以内に局所的治療を受けていたならば、参加資格を有さなかった。患者は、重度感染；臨床的に著しい血

液学的、腎臓もしくは肝臓疾患の既往歴；悪性病変の既往歴（治療が成功した基底細胞癌、非転移性皮膚扁平上皮癌または上皮内子宮頸癌を除く）；または活動性結核の既往歴もしくは潜伏結核の証拠（予防的治療が以前に受けられたまたは研究薬の投与前に開始されたのでなければ）を有するならば、除外された。

【0785】

研究のプロトコールは、各研究現場での独立倫理委員会または機関審査局により承認され、各患者は、書面のインフォームドコンセントを提供された。

【0786】

手順

ベースライン（0週目）にて、患者は、ブリアキヌマブ（商標）（0週目と4週目に皮下で200mgおよび8から48週目まで4週間ごとに100mg）または経口MTX（0から51週目まで毎週5から25mg）と経口葉酸塩（0から51週目まで毎週5mg）を受けると1：1に無作為化された（図46）。MTX群の患者は、MTX 5mgを0週目に、10mgを1週目におよび15mg/wkを2から9週目に受けた。10および16週目に、PASI $\geq$ 75または0もしくは1のPGAを達成しなかった患者について、MTX用量が5mg（10週目に20mg/wkまでおよび16週目に25mg/wkまで）増加された。盲検を維持するために、ブリアキヌマブ（商標）群の患者も、MTXとマッチングするプラセボカプセルおよび葉酸塩とマッチングするプラセボ錠剤を受け、MTX群の患者も、ブリアキヌマブ（商標）とマッチングするプラセボの皮下注射を受けた。

【0787】

治療の成功は、PASI $\geq$ 75と0または1のPGAとの両方を24週目にて達成したと定義された。治療の成功を達成したMTX群の患者は、研究期間の残りについて彼らの現行の毎週のMTX用量を維持した。研究のいずれの時点でも、安全性評価者は、患者が報告する症状、身体検査、有害な現象または検査異常（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼ $\geq$ 1.5 $\times$ 通常の上限、血小板計数 $<$ 100,000/mm³、全白血球計数 $<$ 3,000/mm³、クレアチニン $>$ 2 $\times$ 通常の上限）の結果として、MTX用量を低下または差し控えることができた。24週目の後に治療の成功を達成せずまたは応答を喪失した（PASI $<$ 50およびPGA $\geq$ 3と定義される）いずれの治療群の患者も、試験を中止し、ブリアキヌマブ（商標）の非盲検長期投与研究に登録する参加資格を有した。研究に残っている患者のパーセンテージの最大の減少は、24週目と28週目との間に生じ、より多くの患者が、有効性の欠如のために中止したブリアキヌマブ（商標）群よりもMTX群に残った。PASIおよびPGA応答は、中止された患者を非応答者として補完することによる伝統的な様式で計算した。

【0788】

一次的有効性の評価項目は、PASI75を24週目にて、0または1のPGAを24週目にて、PASI75を52週目にておよび0または1のPGAを52週目にて達成する患者のパーセンテージであった。PASIは、乾癬の皮膚症状の重度の指標であり、0から72の範囲のスコアである（FredrikssonおよびPettersson、1978）。10を超えるPASIは、乾癬の中等度から重度の皮膚症状を表すと考えられる（Pathiranaら、European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venerol 2009; 23 (Suppl 2) : 1-70頁; Smithら、British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. Br J Dermatol 2009; 161 : 987-1019頁）。用いたPGAは、0が「無」；1が「最小限」；2が「穏やか」；3が「中等度」；4が「重度」；および5が「極めて重度」に等しい6点順序尺度であった（Ko、1998）。

【0789】

二次的有効性の変数は、P A S I 7 5 応答を達成する時間の中央値、5 2 週を通じての P A S I 5 0 / 7 5 / 9 0 / 1 0 0 応答率、5 2 週間にわたる訪問による P G A 0 または 1 の患者の割合およびベースラインからの P A S I スコアによる平均の改善パーセンテージを含んだ。有効性の評価は、爪乾癬重度指数 (N A P S I) スコア (0 (爪乾癬なし) から 8 0 (1 0 本の指の爪全てに乾癬) までの範囲である (R i c h および S c h e r、2 0 0 3)。) のベースラインからの変化も含んだ。ゼロでないベースライン N A P S I スコアを有する患者は、その後の訪問にて、単一の標的の指の爪 (ベースラインにて乾癬に最も罹患している爪) を用いて N A P S I 評価を行った (N A P S I スコアは 0 から 8 までの範囲である。))。

【0790】

追加の二次的有効性パラメータは、乾癬が健康関連の生活の質に影響する範囲についての患者により報告される指標である皮膚科学的生活の質指数 (D L Q I) であった。D L Q I は、0 から 3 0 までの範囲のスコアを生じ、より低いスコアはより低い影響を示す (F i n l a y および K h a n、1 9 9 4)。評価は、0 または 1 (乾癬の影響なし) の D L Q I スコアを有する患者のパーセンテージ (H o n g b o r a、T r a n s l a t i n g t h e s c i e n c e o f q u a l i t y o f l i f e i n t o p r a c t i c e : W h a t d o d e r m a t o l o g y l i f e q u a l i t y i n d e x s c o r e s m e a n ? J I n v e s t D e r m a t o l 2 0 0 5 ; 1 2 5 : 6 5 9 - 6 4 頁)、 ≥ 5 点の減少を有する患者のパーセンテージ (臨床的に意義のある低下) (K h i l j i r a、C l i n i c a l m e a n i n g o f c h a n g e i n D e r m a t o l o g y L i f e Q u a l i t y I n d e x s c o r e s . B r J D e r m a t o l 2 0 0 2 ; 1 4 7 (S u p p l 6 2) : 5 0 頁) およびベースライン D L Q I スコアからの変化を含んだ。

【0791】

有害な現象、検査データおよびバイタルサインは、研究を通じて評価した。患者は、感染、悪性病変および免疫学的反応の兆候について密接に監視された。治療一緊急の有害な現象は、研究薬の最初の用量の際またはその後および研究薬の最後の用量の 4 5 日後までに発生するものと定義された。

【0792】

統計学的分析

元の研究計画によると、およそ 2 5 0 名の患者が無作為化されることになっていた。2 4 週目での P A S I 7 5 応答率がブリアキヌマブ (商標) 群において 7 0 % および M T X 群において 5 0 % であったと仮定して、この標本サイズは、M T X に対するブリアキヌマブ (商標) の優越性を明示するための 9 0 % の検出力を提供する (有意水準 5 % での両側カイ二乗検定)。しかし、適時に正確な登録数を得ることが困難であったので、2 5 0 名を超える患者が登録された。実際の登録数が 3 1 7 名の患者であったことに鑑みて、検出力は 9 0 % から 9 5 % に増加した。この検出力の変化は、研究において観察された治療群間の評価項目における差が大きかったので、ほとんど影響しなかった。

【0793】

治療企図集団は、0 週目に無作為化された全ての患者を含んだ。治療企図集団は、有効性分析のために用いられた。一次的有効性の評価のために、全ての比較は、0 . 0 5 のアルファレベルで分野について調整した両側 C o c h r a n - M a n t e l - H a e n s z e l 検定を用いて行った。第 I 種過誤の割合は、統計学的仮説の事前に定義された順序を固守することにより 0 . 0 5 に制御した。非応答者のデータ補完を用いて、欠落しているデータを取り扱った。訪問時に P A S I または P G A スコアが欠落しているいずれの患者も、その訪問時に非応答者とみなした。最終観察の引き延ばし補完 (L O C F) は、感度分析として用いた。

【0794】

絶対変数について、カイ二乗検定または F i s h e r の正確確率検定 (期待されるセルサイズが < 5 であったならば) を用いて、M T X に対するブリアキヌマブ (商標) の優越

10

20

30

40

50

性を評価した。非応答者のデータ補完を用いて、欠落しているデータを取り扱った。L O C Fは、感度分析として用いた。P A S I 7 5 応答および0または1のP G Aスコアを達成する時間の中央値は、K a p l a n - M e i e r法を用いて計算した。治療群の差は、ログランク検定を用いて試験した。52週目以前に応答を達成しなかった患者は、最後のP A S I / P G A評価の日に検閲された。

【0795】

P A S I、D L Q Iおよびその他の連続変数における変化の治療群間での差は、ベースライン値とモデルにおける治療群の共変数の分析を用いて分析した。L O C Fを用いて、欠落しているデータを取り扱った。観察された分析は、感度分析として行った。N A P S Iスコアのパーセンテージ変化を計算するために、ゼロでないベースラインN A P S Iスコアを有する患者だけが分析に含まれた。W i l c o x o n二標本検定を用いて、変化における治療の差を比較した。L O C Fを用いて、欠落しているデータを取り扱った。観察された分析は、感度分析として行った。

【0796】

安全性分析は、安全性集団（研究薬の少なくとも1回の注射を受けた全ての患者を含む。）を用いて行った。

【0797】

結果

合計で317名の患者が導入基準を満たし、ブリアキヌマブ（商標）（N = 154）またはM T X（N = 163）に無作為化された（図47）。無作為化された患者は、有効性分析から除外されなかった（治療企図集団）。ブリアキヌマブ（商標）群の合計で106名（68.8%）の患者およびM T X群の45名（27.6%）の患者が、52週を通じて研究を完了した。研究を中止した理由は、図47に示す。

【0798】

ベースラインの人口学的要素、臨床上的の特徴および疾患の重度は、治療群間で同様であった（表44）。乾癬の平均の期間は、18.9年であり、平均のP A S Iスコアは、18.1であり、平均の関与体表面積は、26.1%であった。およそ52%の患者が、以前に全身非生物学的治療（M T X以外）を受け、18%が、以前に生物学的治療を受けた。

【0799】

ブリアキヌマブ（商標）群におけるM T X群よりも有意により多い患者が、24週目（81.8%対39.9%； $p < 0.001$ ）および52週目（66.2%対23.9%； $p < 0.001$ ）でのP A S I 7 5 応答の一次的評価項目を達成した。P A S I 7 5 応答を達成する時間の中央値は、ブリアキヌマブ（商標）群について56日間に対してM T X群について140日間であった（ $p < 0.001$ ）。P A S I 7 5 応答を達成した患者のパーセンテージは、4週目までおよび52週を通じて全ての時点でブリアキヌマブ（商標）群において有意により大きかった（図48A）。同様に、治療群間の有意差は、P A S I 5 0について2週目にてならびにP A S I 9 0およびP A S I 1 0 0について8週目にて開始して、明らかであった；ブリアキヌマブ（商標）群におけるより大きい応答率は、52週を通じて維持された（図3B-3D）。ベースラインからのP A S Iスコアによる平均改善パーセンテージは、両方の治療群において経時的に増加したが、全ての時点においてブリアキヌマブ（商標）群において有意により大きかった（図49）。M T X治療患者について16週目でのP A S I 7 5 / 9 0 / 1 0 0 応答率は、C H A M P I O Nの16週目で見られたものと同様であった（Saurat JH、Stingl G、Dubertret Lら；C H A M P I O N Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (C H A M P I O N). Br J Dermatol 2008；158：558-66頁）。

【0800】

ブリアキヌマブ（商標）群においてMTX群よりも有意により多い患者が、24週目（80.5%対34.4%； $p < 0.001$ ）および52週目（63.0%対20.2%； $p < 0.001$ ）にて0または1のPGAの一次的評価項目を達成した。さらに、0のPGAにより評価される疾患の解消が、ブリアキヌマブ（商標）群においてMTX群よりも24週目（46.1%対9.2%； $p < 0.001$ ）および52週目（45.5%対9.8%； $p < 0.001$ ）にて有意により多い患者で明らかであった。0または1のPGAを達成する時間の中央値は、ブリアキヌマブ（商標）群についての69日間に対してMTX群について171日間であった（ $p < 0.001$ ）。ブリアキヌマブ（商標）群における有意により大きいパーセンテージの患者が、4週目から52週目までの各時点にて0または1のPGAに到達した（図50）。 10

【0801】

ベースラインNAPSIスコアは、治療群間で同様であった（表44）。ブリアキヌマブ（商標）群において、標的の指の爪についての平均のNAPSIスコアは、ベースラインでの4.8から24週目での2.1および52週目での1.2に減少した。MTX群において、標的の指の爪についての平均のNAPSIスコアは、ベースラインでの4.8から24週目での3.0に減少し、52週目でも3.0であった。標的の指の爪についての平均のNAPSIスコアのベースラインからの変化は、ブリアキヌマブ（商標）群において、MTX群よりも24週目および52週目にて有意により大きかった（両方の比較について $p < 0.001$ ）。 20

【0802】

ブリアキヌマブ（商標）群において、MTX群よりも有意により多い患者が、0または1のDLQIスコアを24週目（70.8%対34.4%； $p < 0.001$ ）および52週目（61.7%対17.8%； $p < 0.001$ ）に有した。同様に、ブリアキヌマブ（商標）群において、MTX群よりも有意により多い患者が、DLQIスコアの臨床的に意義のある低下（ ≥ 5 ポイントの減少）を24週目（66.2%対47.9%； $p < 0.001$ ）および52週目（56.5%対18.4%； $p < 0.001$ ）に達成した。ブリアキヌマブ（商標）群の患者は、評価した全ての時点にて、MTX群と比較して、DLQIスコアのベースラインからの有意により大きい減少を有した（図51）。24週目にて、平均のDLQIスコアは、ブリアキヌマブ（商標）群においてベースラインでの11.0から1.6に減少したのに対して、MTX群においてはベースラインでの11.2から4.6への減少であった（ベースラインからの変化における群間の差： -3.0 ；95%信頼区間[CI]： -3.9 、 -2.1 ； $p < 0.001$ ）。52週目でのDLQIスコア（ブリアキヌマブ（商標）群における1.5対MTX群における4.6）は、ブリアキヌマブ（商標）対MTXを用いて、ベースラインからの同様により大きい変化を反映した（ -3.1 ；95%CI： -4.0 、 -2.2 ； $p < 0.001$ ）。 30

【0803】

全ての有効性の変数について、欠落しているデータについて行った感度分析は、同様の結果をもたらした。 40

【0804】

有害な現象のプロファイルは、ブリアキヌマブ（商標）とMTXとの間で同様であった（表45）。最も一般的な治療-緊急の有害な現象は、上咽頭炎、頭痛、下痢、関節痛および上部気道感染であった。下痢（9.7%対3.7%、 $p = 0.04$ ）および注射部位関連の有害な現象（8.4%対1.8%； $p = 0.009$ ）は、ブリアキヌマブ（商標）群においてMTX群よりも頻度が高かった。 40

【0805】

無作為化された317名の患者のうち、22名の患者が、1以上の有害な現象のために研究を中止した。ブリアキヌマブ（商標）群において、12名（7.8%）の患者が中止した；5名の患者についての有害な現象は、深刻であった（胃腸の運動性低下およびレジオネラ感染、乳癌、乳房腫瘍、前立腺癌ならびに带状疱疹）。MTX群における10名（ 50

6. 1%)の患者が中止した；5名の患者についての有害な現象は、深刻であった（肝臓の酵素の増加および肝炎、仙腸関節炎、憩室炎、乾癬性紅皮症、血管浮腫および蕁麻疹）。

【0806】

ブリアキヌマブ（商標）群の14名（9. 1%）およびMTX群の10名（6. 1%）の患者が、治療－緊急の深刻な有害な現象を報告した。ブリアキヌマブ（商標）群の4名の患者（1件のカンジダ血症を伴うレジオネラ感染および敗血症性ショック、1件の骨髄炎、1件の帯状疱疹ならびに1件の扁桃炎）およびMTX群の3名の患者（2件の憩室炎および1件の肝炎）を含む7名の患者は、深刻な感染を経験した。深刻な感染性の有害な現象の発生率は、ブリアキヌマブ（商標）およびMTX群においてそれぞれ、100患者

10

【0807】

各治療群における14名の患者は、ベースラインにて精製ツベルクリン試験陽性であった。しかし、スクリーニングにて活動性結核を有した患者はおらずまたは研究の間に結核関連の有害な現象を報告した患者はいなかった。ブリアキヌマブ（商標）群の3名の患者が、悪性病変を経験した（1名の患者は乳癌を有し、1名の患者は乳房腫瘍を有し、1名の患者は、前立腺癌を有した）。1件の死亡が報告された（MTX群の患者での食道破裂）。

【0808】

突然の心臓疾患死、心筋梗塞または脳卒中のような主要心イベントの報告はなかった。ブリアキヌマブ（商標）群の6名の患者およびMTX群の4名の患者が、虚血性心疾患の有害な現象を有し（ブリアキヌマブ（商標）群の2名の患者が狭心症を経験し、他の全ての患者が、クレアチニンホスホキナーゼの増加を経験した）、これらのいずれも深刻でなかった。

20

【0809】

考察

この52週の第III相多施設無作為化二重盲検研究において、ブリアキヌマブ（商標）は、中等度から重度の尋常性乾癬の徴候および症状の低下、爪乾癬の改善ならびに患者が報告する健康関連の生活の質への好ましい影響において、MTXより優れていた。ブリアキヌマブ（商標）での治療は、迅速な臨床応答を生じ、これはMTXと比較した場合に52週間を通じて維持された。臨床的に重要な安全性の問題は、この研究において同定されなかった。

30

【0810】

本研究は、MTXに対するIL-12/23 p40中和抗体の有効性および安全性を評価するための最初の対照試験である。MTXと比較すると、ブリアキヌマブ（商標）は、より早い作用の開始および52週間を通じての優れた有効性を、全般的に同様の安全性プロファイルとともに示した。ブリアキヌマブ（商標）群において、PASI75応答は、81. 8%の患者により24週目におよび66. 2%の患者により52週目に達成された。本試験におけるブリアキヌマブ（商標）を用いる1年にわたる臨床応答の維持を、以前の試験におけるウステクヌマブに対して比較することは困難である。なぜなら、本研究のブリアキヌマブ（商標）は、直接的治療企図分析であるが、ウステクヌマブ試験は、用量漸増（Papp KAら、Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008; 371: 1675-84頁）と、応答患者のいくつかの選択工程とを含んでいたからである（Leonardi CLら、Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patien

40

50

ts with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX1). *Lancet* 2008; 371: 1665-74頁)。

【0811】

この全く最初のMTXの1年の研究は、MTXを用いての応答の維持における洞察を提供する。24週目の後に、PASI75応答を有するMTX治療患者のパーセンテージの比較的鋭い下落(28週目の30.7%と比較して24週目にて39.9%)と、0または1のPGAを有する患者のパーセンテージのより小さい下落(28週目の28.8%と比較して24週目にて34.4%)とがあった。24週目に、 $PASI \geq 75$ および0または1のPGAの両方を達成しなかった患者がプロトコルにより中止されたことに注意すべきである。以前のMTX対照試験は、短期間であった。MTX対シクロスポリンの16週の研究において、群間で臨床応答の差は観察されなかった(Heydendael VMら、*Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis*. *N Engl J Med* 2003; 349: 658-65頁)。より最近の研究は、生物学的治療を用いてMTXに対してよりよい有効性を明示している。MTX対アダリムマブの16週試験において、アダリムマブで治療された有意により多い患者が、16週目にてPASI75応答を達成した(80%対36%; $p < 0.001$) (Saurat JHら、*Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis* (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158: 558-66頁)。さらに、本研究の知見と同様に、臨床応答は、MTXを用いるよりも生物学的治療を用いてより迅速に発生した。MTX対インフリキシマブの26週試験の予備的結果は、インフリキシマブで治療された有意により多い患者が、PASI75を26週目にて達成したことを明示した(77%対31%; $p < 0.001$) (Reich Kら、*Infliximab is associated with greater improvement in health-related quality of life versus methotrexate for moderate-to-severe plaque-type psoriasis—the RESTORE1 trial*. *Abstract P1187*)。さらに、ベースラインから26週目までのDLQIスコアのより大きい改善が、インフリキシマブを用いて、MTXを用いるよりも明らかであった(-11.3対-9.1; $p < 0.004$) (Reich Kら、*Infliximab is associated with greater improvement in health-related quality of life versus methotrexate for moderate-to-severe plaque-type psoriasis—the RESTORE1 trial*. *Abstract P1187*)。

【0812】

MTXの長期間の安全性に関して、以前の16週試験は、15mgを毎週受けた43名の患者のうちの12名(28%) (Heydendael VMら、*Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis*. *N Engl J Med* 2003; 349: 658-65頁) および毎週7.5mgの開始MTX用量を受けた(これは、必要により増加され、毎週25mgまで耐容性であった。)110名の患者のうちの4名(4%) (Saurat JHら、*Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. me*

10

20

30

40

50

thotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol 2008; 158: 558-66頁)での中止を導く肝臓関連の有害な現象を報告した。52週間のMTX治療の本研究において(用量設定計画あたり毎週5から25mg)、MTX群の16名(10%)の患者が、肝臓関連の有害な現象を経験したが、2名(1%)の患者だけが研究を中止した。これらの結果は、MTXを低用量(これは、記載されるように用量が増加させられ、耐容性がある)で開始することが、MTXの長期間の使用のために安全なストラテジーであり得ることを示唆する。

【0813】

ブリアキヌマブ(商標)の安全性に関して、52週間の治療は、深刻な有害な現象の低い発生率を伴った。深刻な感染性の有害な現象の発生率は、ブリアキヌマブ(商標)を用いて100患者一年数あたり4.1件の現象およびMTXを用いて100患者一年数あたり2.7件の現象であった。以前の研究は、アダリムマブまたはインフリキシマブを用いて100患者一年数あたり1.3件の深刻な感染性の現象の割合を報告している(Menter Aら、Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 106-15頁; Burmester GRら、Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1863-69頁)。ブリアキヌマブ(商標)の本研究において、深刻な心イベント(例えば心筋梗塞、脳卒中)は報告されず、これは、ブリアキヌマブ(商標)の別の試験(M06-890参考)およびウステクヌマブの試験(Krueger GGら、A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 2007; 356: 580-92頁; Leonardi CLら、Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX1). Lancet 2008; 371: 1665-74頁; Papp KAら、Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX2). Lancet 2008; 371: 1675-84頁)におけるこのような現象の頻度が低いこととは対照的であった。

【0814】

結論

中等度から重度の尋常性乾癬の患者におけるブリアキヌマブ(商標)対MTXのこの直接比較試験において、ブリアキヌマブ(商標)は、MTXと比較して、臨床応答指標および患者が報告する健康関連の生活の質を含む全ての一次的および二次的評価項目において、治療の52週間を通じて優れた有効性を明示した。MTXと比較した臨床的に有意な知見なしでの優れた有効性および安全性プロファイルに基づいて、これらの結果は、乾癬の治療のための治療オプションとしてのブリアキヌマブ(商標)についてのMTXに対する好ましい利益-危険性の比を明示する。

【0815】

【表 5 1】

表 4 4 : ベースラインでの人口学的および臨床上的特徴

特徴	ブリアキヌマブ (商標) (N=154)	MTX (N=163)
年齢 (歳)、平均 (SD)	45.0 (13.1)	43.1 (12.9)
男性	111 (72.1)	111 (68.1)
白人	149 (96.8)	158 (96.9)
体重 (kg)、平均 (SD)	85.1 (17.5)	82.0 (18.6)
乾癬の期間 (年)、平均 (SD)	18.6 (11.9)	19.1 (11.3)
乾癬罹患BSA (%)、平均 (SD)	26.1 (16.7)	26.1 (16.3)
乾癬性関節炎の既往歴	25 (16.2)	28 (17.2)
PASIスコア、平均 (SD)	18.4 (6.7)	17.8 (6.1)
NAPSIスコア、* 平均 (SD)	27.7 (16.4)	27.9 (19.1)
標的の指の爪についてのNAPSIスコア、* 平均 (SD)	4.8 (2.0)	4.8 (2.1)
PGA		
「無」、「最小限」または「軽度」	0	0
「中等度」	75 (48.7)	87 (53.4)
「重度」	65 (42.2)	72 (44.2)
「極めて重度」	14 (9.1)	4 (2.5)
DLQIスコア、†平均 (SD)	11.1 (6.6)	11.3 (7.5)
以前の乾癬治療		
局所的治療	141 (91.6)	148 (90.8)
光療法	100 (64.9)	105 (64.4)
全身非生物学的治療	77 (50.0)	89 (54.6)
全身生物学的治療	24 (15.6)	34 (20.9)
エタネルセプト	14 (9.1)	12 (7.4)
インフリキシマブ	9 (5.8)	11 (6.7)
アダリムマブ	5 (3.2)	7 (4.3)
アレファセプト	2 (1.3)	2 (1.2)
エファリズマブ	6 (3.9)	3 (1.8)
その他	3 (1.9)	7 (4.3)

値は、そうでないと記載しない限りn (%)である。

*N=115 (ブリアキヌマブ (商標))、N=108 (MTX)。

†N=154 (ブリアキヌマブ (商標))、N=162 (MTX)。

BSA、体表面積；DLQI、皮膚科学的的生活の質指数；MTX、メトトレキサート；NAPSI、爪乾癬重度指数；PASI、乾癬面積および重度指数；PGA、医師の全体的評価。

【0816】

【表 5 2】

表 4 5 : 治療群による有害な現象

現象*	ブリアキヌマブ (商標) (N=154)	MTX (N=163)
任意の有害な現象	131 (85.1)	145 (89.0)
重篤な有害な現象	14 (9.1)	10 (6.1)
中止を導く有害な現象	12 (7.8)	10 (6.1)
一般的な有害な現象†		
上咽頭炎	44 (28.6)	45 (27.6)
頭痛	18 (11.7)	22 (13.5)
下痢	15 (9.7) ‡	6 (3.7)
関節痛	12 (7.8)	11 (6.7)
上部気道感染	11 (7.1)	12 (7.4)
背部痛	10 (6.5)	9 (5.5)
疲労	10 (6.5)	10 (6.1)
胃腸炎	10 (6.5)	11 (6.7)
咳	9 (5.8)	12 (7.4)
悪心	9 (5.8)	19 (11.7)
インフルエンザ	8 (5.2)	9 (5.5)
鼻炎	8 (5.2)	6 (3.7)
特別な興味対象の有害な現象		
感染	89 (57.8)	102 (62.6)
重篤な感染	4 (2.6)	3 (1.8)
日和見感染	1 (0.6)	0
悪性病変	3 (1.9)	0
心血管疾患 現象§	0	0
虚血性心疾患	6 (3.9)	4 (2.5)
死亡	0	1 (0.6)

10

20

値は、n (%) である。

* 研究薬の最初の用量の際またはその後および研究薬の最後の用量の45日後までに発生。

† いずれかの治療群の $\geq 5\%$ の患者で発生。

30

‡ MTX群に対して $p=0.04$ 。

§ 突然の心臓疾患死、心筋梗塞または脳卒中のいずれかの重篤な有害な現象。

|| 非治療—緊急の死亡を含む。

MTX、メトトレキサート。

【0817】

均等物

当業者は、定型的な実験操作のみを用いて、本明細書中に記載されている本発明の具体的な実施形態に対する多くの均等物を認識し、または確認することができる。このような均等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されるものとする。

40

【図 1】

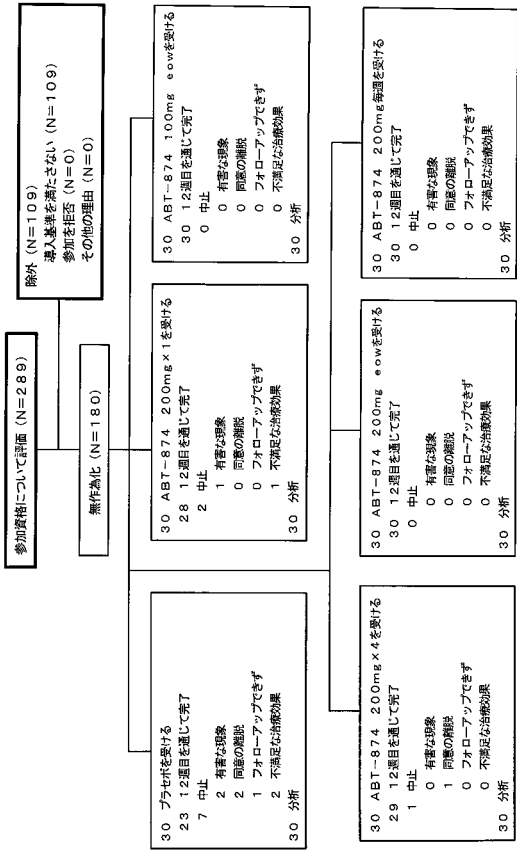


Fig. 1

【図 2】

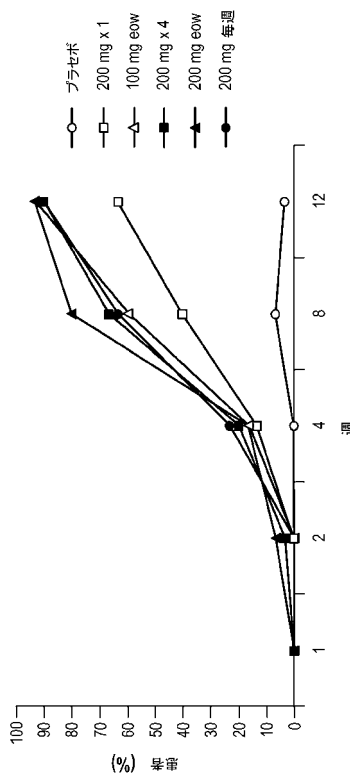


Fig. 2

【図 3】

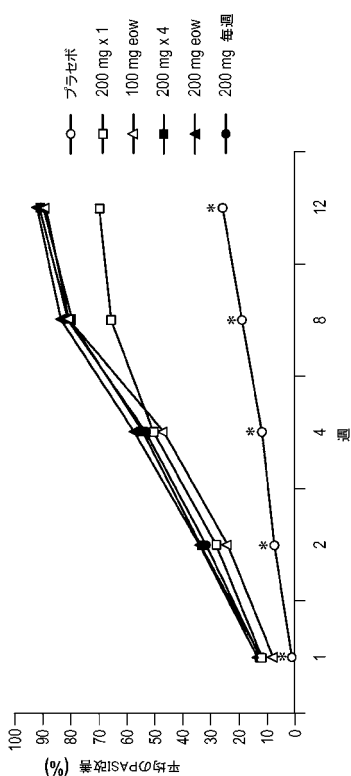
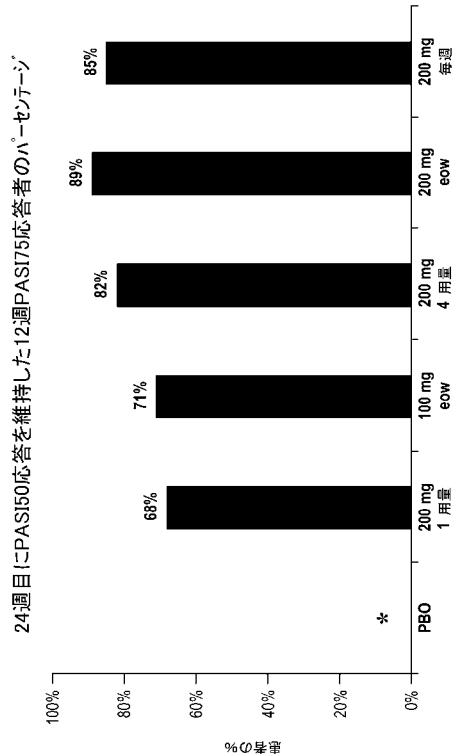


Fig. 3

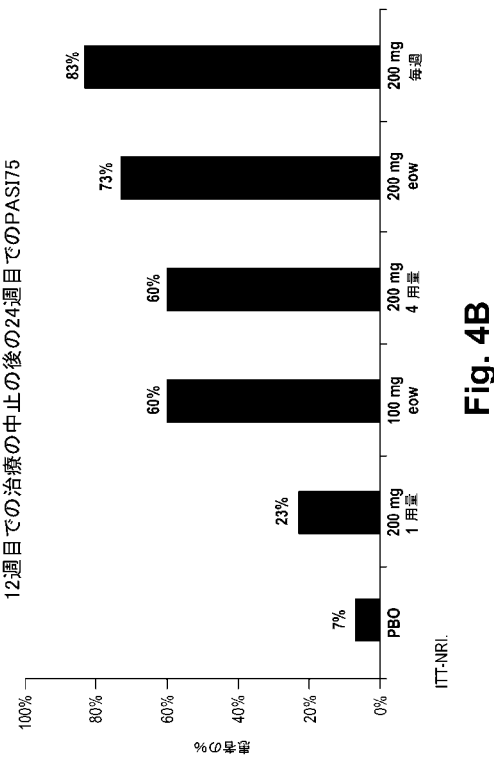
【図 4 A】



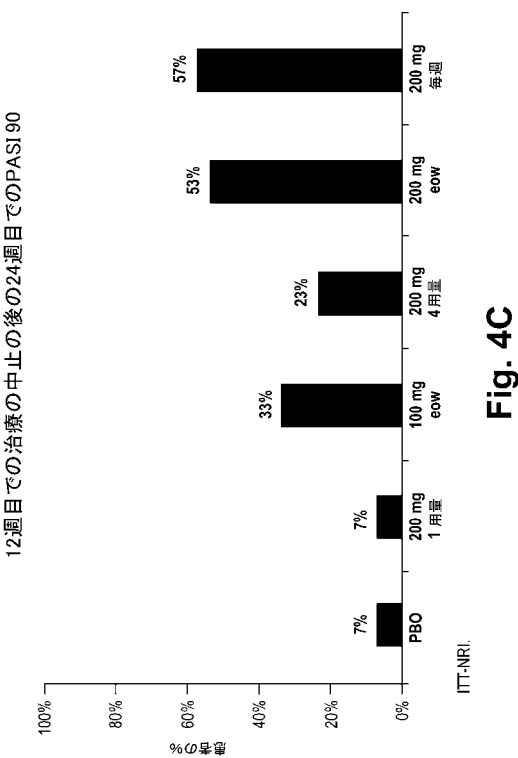
* 12週目でのPAS75応答者であったプラセボ群の1名の患者のうち1名は、12週目でプラセボを中止した後の24週目にてPAS750応答を維持 した。

Fig. 4A

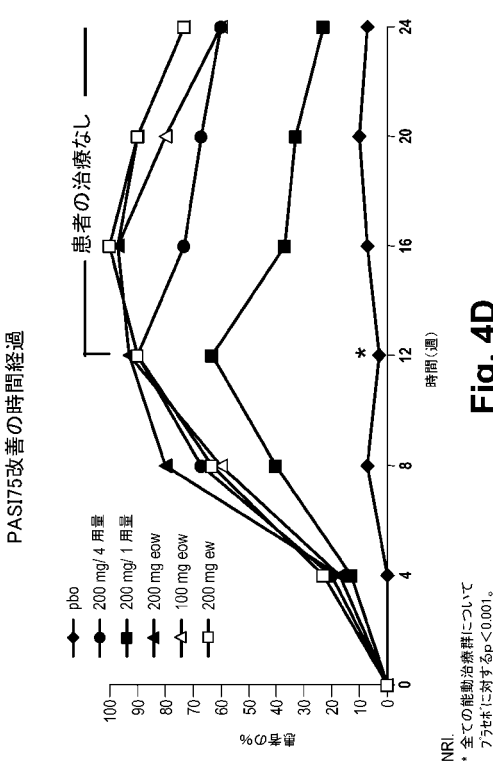
【図 4 B】



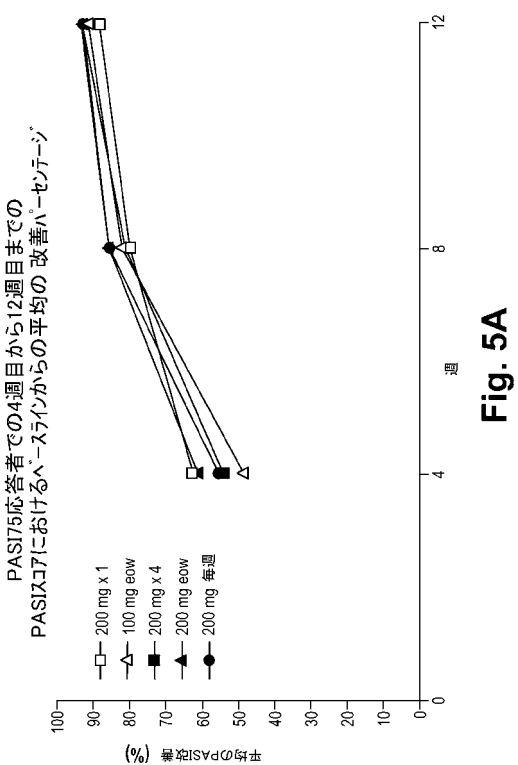
【図 4 C】



【図 4 D】



【図 5 A】



【図 5 B】

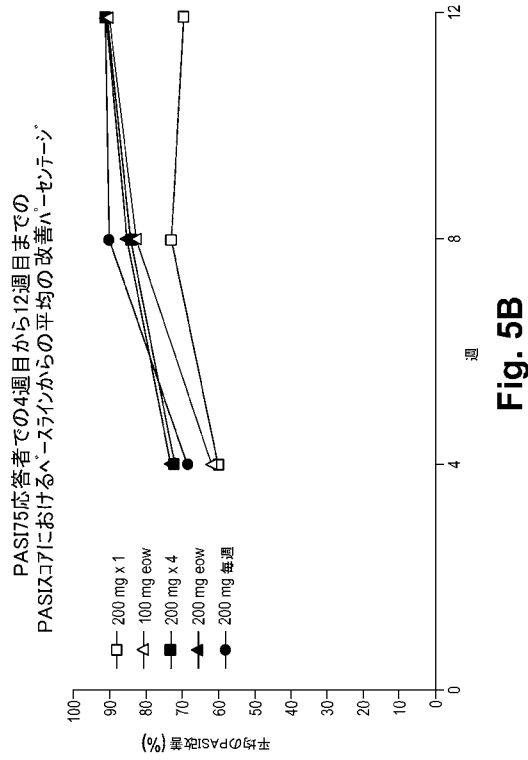


Fig. 5B

【図 6 A】

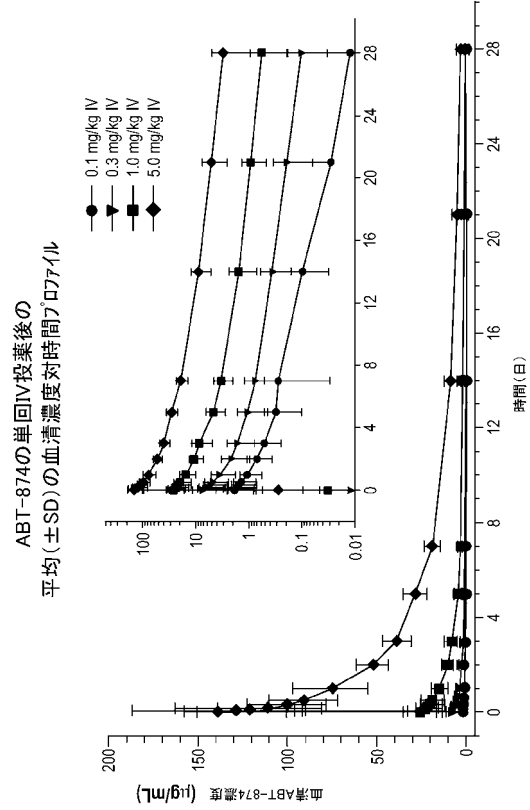


Fig. 6A

【図 6 B】

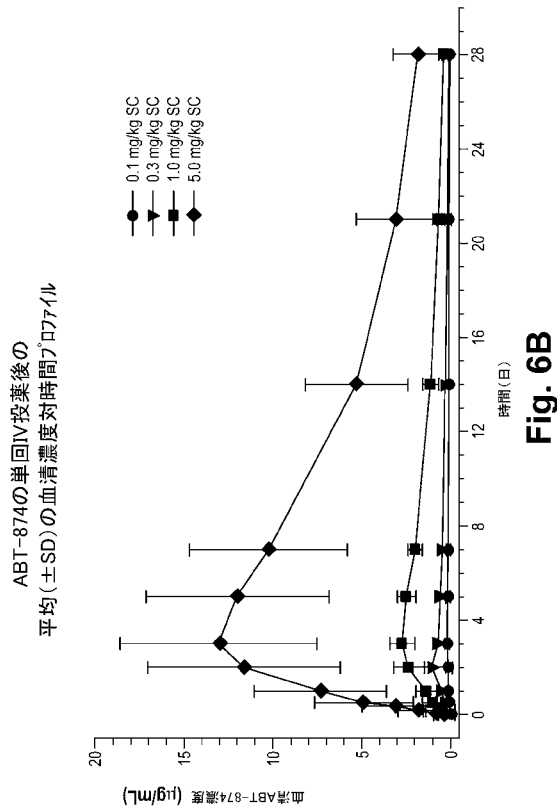


Fig. 6B

【図 7 A】

患者の大多数は、PASI75応答を再び達成できた

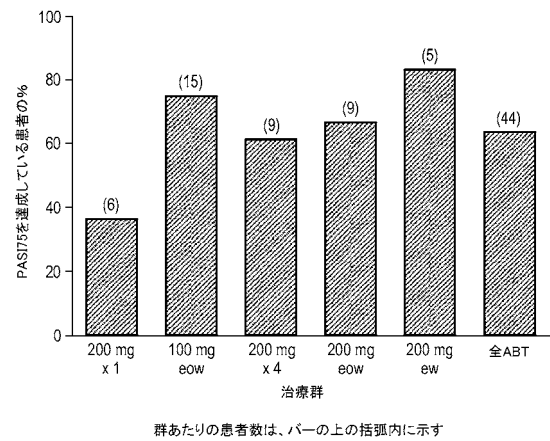


Fig. 7A

【図 7 B】
再治療相の間のABT-874投薬群にわたるPASI75を達成する時間の中央値

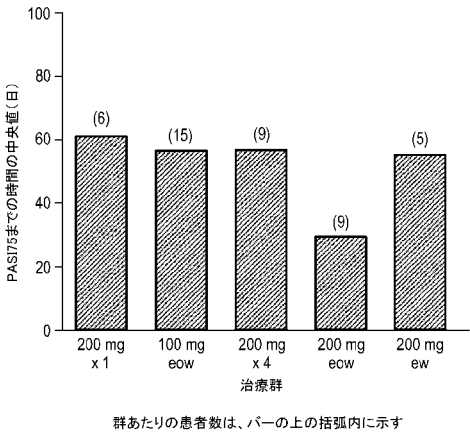


Fig. 7B

【図 7 C】
治療の最初の12週間の後にPASI75を喪失する時間の中央値

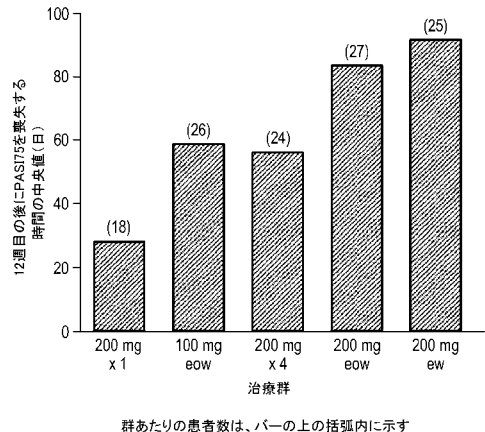


Fig. 7C

【図 7 D】
ABT-874での再治療の間のPGAスコア

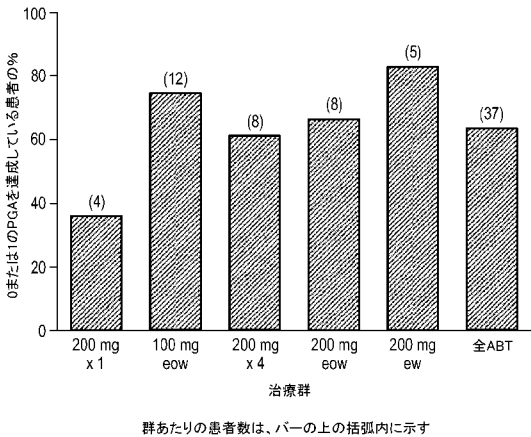
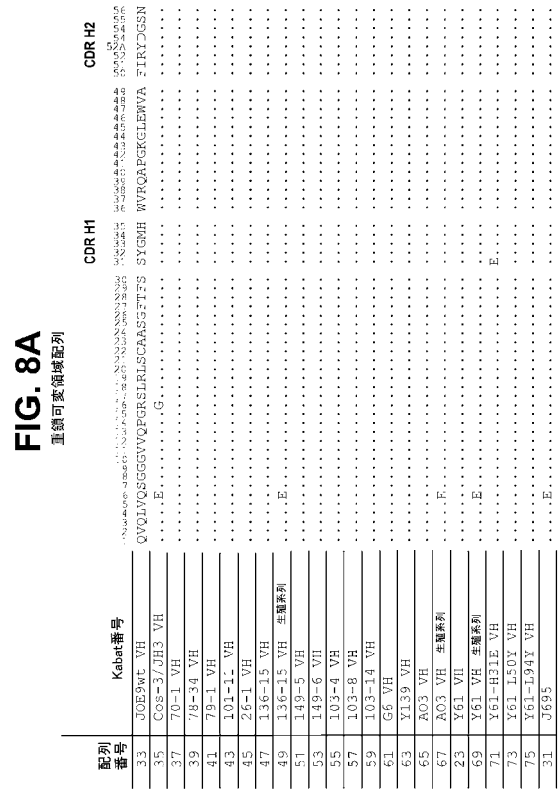


Fig. 7D

【図 8 A】



【図 8 B】

FIG. 8B
重鎖可変領域配列

配列番号	Kabat番号	CDR H2	CDR H3
33	JOE9E VH	RTADQVRG	RTLRNGNLTLMQKRLADCAVAVYCI
35	C08-37JH3 VH	N.....	AK.....
37	70-1 VH		H..H.N.....
39	78-34 VH		H..H.N.....
41	79-1 VH		H..H.N.....
43	101-11 VH		H..H.N.....
45	26-1 VH		K..H.N.....
47	136-15 VH		K..H.N.....
49	136-15 VH 生殖系列	N.....	K..H.N.....
51	149-5 VH		H..H.N.....
53	149-6 VH		H..H.N.....
55	103-4 VH		H..H.N.....
57	103-8 VH		K..H.N.....
59	103-14 VH		K..H.N.....
61	G6 VH		K..H.N.....
63	Y139 VH		K..H.N.....
65	AO3 VII		K..H.N.....
67	AO3 VH 生殖系列	N.....	K..H.N.....
23	Y61 VH		K..H.N.....
69	Y61 VH 生殖系列	N.....	K..H.N.....
71	Y61-H31E VH		K..H.N.....
73	Y61 L50Y VH		K..H.N.....
75	Y61-L94Y VH		K..H.N.....
31	J695	N.....	K..H.N.....

【図 8 C】

FIG. 8C
重鎖可変領域配列

配列番号	Kabat番号	CDR L1	CDR L2
34	JOE9 VL wt	SVYLQFSSVSGIFGQRTISC	SGSRMISGNVVK
36	JP18 Lv1042/G? 1	A.....	T.SS.....A?D.H.....
38	70-1 VL		
40	78-34 VL		
42	79-1 VL		
44	101-11 VL		
46	26-1 VL		
48	136-15 VL	A.....	S.....
50	136-15 VL 生殖系列		
52	149-5 VL	V.....	
54	149-6 VL		
56	103-4 VL		
58	103-8 VL		
60	103-14 VL		
62	G6 VL		
64	Y139 VL		
66	AO3 VL		
68	AO3 VL 生殖系列	A.....	S.....
24	Y61 VL		
70	Y61 VL 生殖系列	A.....	S.....
72	Y61-H31E VL		
74	Y61 L50Y VL		
76	Y61-L94Y VL		
32	J695 VL		

【図 8 D】

FIG. 8D
重鎖可変領域配列

配列番号	Kabat番号	CDR L3
34	JOE9 VL wt	GVP-RFSGSKGTSAS-AITGVQAEDEADYIC
36	JP18 Lv1042/G? 1	L.....
38	70-1 VL	S.....
40	78-34 VL	RGFT.....
42	79-1 VL	W.....
44	101-11 VL	RCFT.....
46	26-1 VL	N.....
48	136-15 VH	T..RGFT..S.....
50	136-15 VL 生殖系列	L.....
52	149-5 VL	T..RGFT..S.....
54	149-6 VL	W.T.....
56	103-4 VL	RGFT.A.....
58	103-6 VL	T..RGFT..S.....
60	103-14 VL	EKGT..M.....
62	G6 VL	RGTHPLTI.....
64	Y139 VL	RGTHPLTI.....
66	AO3 VL	RGTHPLTI.....
68	AO3 VL 生殖系列	L.....
24	Y61 VL	RGTHPALL.....
70	Y61 VL 生殖系列	L.....
72	Y61-H31E VL	RGTHPALL.....
74	Y61 L50Y VL	RGTHPALL.....
76	Y61-L94Y VL	L.....
32	J695 VL	RYTHPALL.....

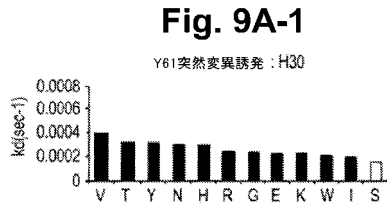
【図 9 A】

Fig. 9A

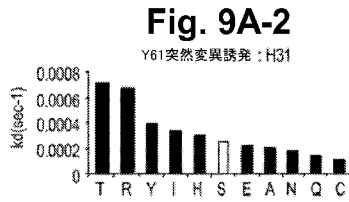
Y61重鎖CDR H1突然変異誘発

配列番号	CDR H1	K _{off} (×10 ⁵)
21	Y61	22.8
268	F	15.6
269	T	31.9
290	F	29.6
291	S	22.5
292	H	24.5
293	K	39.1
294	R	32.0
295	N	23.3
296	G	26.4
297	Y	20.7
298		21.6
299	W	21.9
300	E	12.0
301	C	24.9
302	S	39.8
303	V	30.9
304	H	66.4
305	R	19.1
306	N	15.2
307	Q	71.6
308	Y	20.3
309	A	33.4
310		229.0
311	E	383.0
312	C	197.5
313	S	33.7
314	V	46.1
315	H	448.5
316	R	297.0
317	N	143.0
318	A	103.5
319	T	135.0
320	L	169.5
321		152.0
322	D	189.0
323	E	266.5
324	C	38.9
325	S	255.5
326	Y	35.8
327	N	17.8
328	G	27.3
329	A	191.0
330	V	21.5
331	M	250.0
332	I	159.5
333	P	
334		

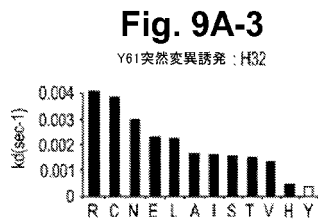
【図 9 A - 1】



【図 9 A - 2】



【図 9 A - 3】

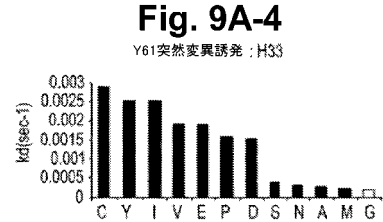


【図 9 B】

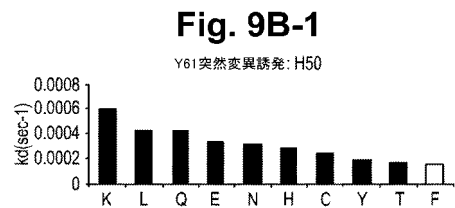
Fig. 9B
Y61重鎖CDR H2突然変異誘発

配列番号	Y61	CDR H2	k _{off} (x 10 ⁵)
19	Y61	F T I R Y D G S N K Y Y A D S V K G	
335		E	34.7
336		C	28.5
337		Y	23.0
338		H	30.9
339		K	61.2
340		N	34.4
341		Q	42.0
342		I	20.5
343		L	44.0
344		F	20.4
345		E	31.8
346		S	29.2
347		Y	29.8
348		H	40.7
349		K	26.2
350		R	20.6
351		Q	28.5
352		I	37.4
353		G	32.1
354		A	17.1
355		V	31.7
356		L	34.7
357		W	35.1
358		D	15.1
359		E	39.9
360		S	36.8
361		Y	61.1
362		K	158.0
363		R	166.5
364		N	72.7
365		Q	79.2
366		T	50.0
367		A	40.4
368		V	44.0
369		L	109.5
370		I	94.4
371		F	168.5
372		D	45.5
373		E	35.1
374		S	37.3
375		Y	64.6
376		K	40.7
377		R	2.5
378		N	44.7
379		Q	31.6
380		T	64.4
381		G	17.8
382		V	43.5

【図 9 A - 4】



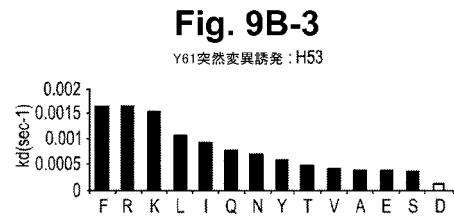
【図 9 B - 1】



【図 9 B - 2】



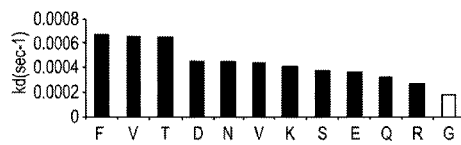
【図 9 B - 3】



【図 9 B - 4】

Fig. 9B-4

Y61突然変異誘発: H54



【図 9 C】

Fig. 9C

Y61重鎖CDR H2突然変異誘発

配列 番号		CDR H2																k _{off} (x 10 ⁻⁵)	
		50	51	52	52A	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64		65
19	Y61	F	I	R	Y	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	
383		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	66.3
384		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	62.4
385		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	39.0
386		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	42.0
387		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	38.5
388		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	23.5
389		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	27.2
390		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	38.3
391		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	26.4
392		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	16.9
393		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	29.9
394		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	34.5
395		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	41.5
396		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	94.1
397		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	31.0
398		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	83.1
399		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	52.4
400		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	73.0
401		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	65.7
402		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	62.8
403		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	79.4

【図 9 D】

Fig. 9D

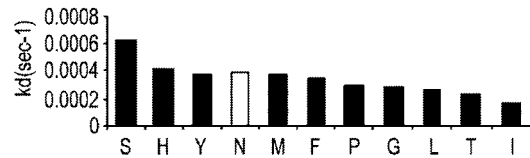
Y61重鎖CDR H3突然変異誘発

配列番号	CDR H3										k _{off} (x 10 ⁻⁵)
	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	
17	Y61	H	G	S	H	D	N	.	.	.	
404		E	.	.	.	.	.	.	.	.	231.5
405		S	.	.	.	.	.	.	.	.	193.0
406		H	.	.	.	.	.	.	.	.	28.7
407		K	.	.	.	.	.	.	.	.	227.5
408		Q	.	.	.	.	.	.	.	.	85.9
409		T	.	.	.	.	.	.	.	.	202.0
410		A	.	.	.	.	.	.	.	.	150.0
411		L	.	.	.	.	.	.	.	.	147.5
412		P	.	.	.	.	.	.	.	.	471.0
413		F	.	.	.	.	.	.	.	.	514.0
414		D	.	.	.	.	.	.	.	.	223.5
415		C	.	.	.	.	.	.	.	.	24.2
416		H	.	.	.	.	.	.	.	.	23.7
417		R	.	.	.	.	.	.	.	.	96.2
418		T	.	.	.	.	.	.	.	.	186.0
419		G	.	.	.	.	.	.	.	.	39.7
420		V	.	.	.	.	.	.	.	.	38.2
421		M	.	.	.	.	.	.	.	.	204.5
422		L	.	.	.	.	.	.	.	.	261.0
423		I	.	.	.	.	.	.	.	.	207.5
424		P	.	.	.	.	.	.	.	.	129.0
425		W	.	.	.	.	.	.	.	.	197.0
426		D	.	.	.	.	.	.	.	.	202.0
427		S	.	.	.	.	.	.	.	.	37.5
428		Y	.	.	.	.	.	.	.	.	273.0
429		H	.	.	.	.	.	.	.	.	190.5
430		R	.	.	.	.	.	.	.	.	224.0
431		N	.	.	.	.	.	.	.	.	221.5
432		T	.	.	.	.	.	.	.	.	58.8
433		G	.	.	.	.	.	.	.	.	225.0
434		A	.	.	.	.	.	.	.	.	143.0
435		I	.	.	.	.	.	.	.	.	208.0
436		P	.	.	.	.	.	.	.	.	300.0
437		W	.	.	.	.	.	.	.	.	238.0
438		F	.	.	.	.	.	.	.	.	180.5
439		H	.	.	.	.	.	.	.	.	25.5
440		R	.	.	.	.	.	.	.	.	34.0
441		T	.	.	.	.	.	.	.	.	22.7
442		A	.	.	.	.	.	.	.	.	67.3
443		V	.	.	.	.	.	.	.	.	29.3
444		L	.	.	.	.	.	.	.	.	59.6
445		I	.	.	.	.	.	.	.	.	34.3
446		F	.	.	.	.	.	.	.	.	68.8
447		D	.	.	.	.	.	.	.	.	14.4
448		S	.	.	.	.	.	.	.	.	44.9
449		Y	.	.	.	.	.	.	.	.	485.0
450		H	.	.	.	.	.	.	.	.	327.0
451		R	.	.	.	.	.	.	.	.	110.0

【図 9 C - 1】

Fig. 9C-1

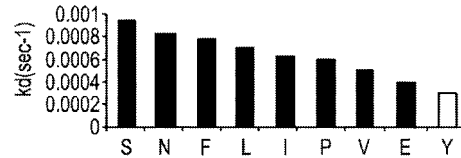
Y61突然変異誘発: H56



【図 9 C - 2】

Fig. 9C-1

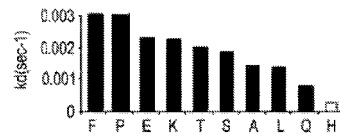
Y61突然変異誘発: H58



【図 9 D - 1】

Fig. 9D-1

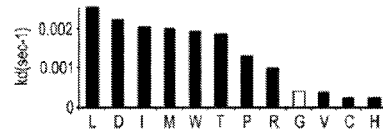
Y61突然変異誘発: H95



【図 9 D - 2】

Fig. 9D-2

Y61突然変異誘発: H96



【図 9 D - 3】

Fig. 9D-3

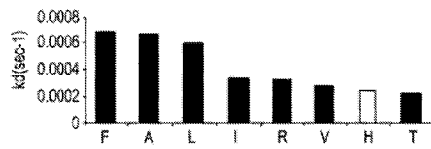
Y61突然変異誘発: H97



【図 9 D - 4】

Fig. 9D-4

Y61突然変異誘発 : H98



【図 9 E】

Fig. 9E

Y61重鎖CDR H3突然変異誘発

配列番号	CDR H3							K _{off} (x 10 ⁵)
	Y61	95	96	97	98	101	102	
17	Y61	H	G	S	H	D	N	
452			.	.	.	N	.	223.0
453			.	.	.	G	.	375.0
454			.	.	.	A	.	106.5
455			.	.	.	V	.	163.0
456			.	.	.	I	.	162.5
457			.	.	.	S	.	32.5
458			.	.	.	H	.	18.0
459			.	.	.	K	.	40.5
460			.	.	.	R	.	57.5
461			.	.	.	N	.	40.3
462			.	.	.	T	.	33.3
463			.	.	.	G	.	69.2
464			.	.	.	A	.	38.2
465			.	.	.	L	.	95.6
466			.	.	.	I	.	99.6
467			.	.	.	P	.	181.5
468			.	.	.	W	.	23.5
469			.	.	.	F	.	31.8

【図 9 F】

Fig. 9F

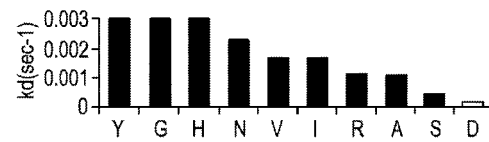
Y61軽鎖CDR L1突然変異誘発

配列番号	CDR L1																K _{off} (x 10 ⁵)
	Y61	24	25	26	27	27A	27B	28	29	30	31	32	33	34			
22	Y61	S	G	R	S	N	I	G	S	N	T	V	K				
470		.	.	.	.	.	.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	22.0
471		.	.	.	.	.	.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	18.6
472		.	.	.	.	.	.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	21.1
473		.	.	.	.	.	.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	48.3
474		.	.	.	.	.	.	.	.	K	.	.	.	.	.	.	34.6
475		.	.	.	.	.	.	.	.	R	.	.	.	.	.	.	18.2
476		.	.	.	.	.	.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	16.6
477		.	.	.	.	.	.	.	.	T	.	.	.	.	.	.	22.6
478		.	.	.	.	.	.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	25.0
479		.	.	.	.	.	.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	58.0
480		.	.	.	.	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	38.4
481		.	.	.	.	.	.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	39.2
482		.	.	.	.	.	.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	35.7
483		.	.	.	.	.	.	.	.	H	.	.	.	.	.	.	31.5
484		.	.	.	.	.	.	.	.	K	.	.	.	.	.	.	33.1
485		.	.	.	.	.	.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	22.9
486		.	.	.	.	.	.	.	.	Q	.	.	.	.	.	.	29.2
487		.	.	.	.	.	.	.	.	T	.	.	.	.	.	.	30.9
488		.	.	.	.	.	.	.	.	G	.	.	.	.	.	.	36.6
489		.	.	.	.	.	.	.	.	M	.	.	.	.	.	.	17.4
490		.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.	.	.	.	.	9.7
491		.	.	.	.	.	.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	25.2
492		.	.	.	.	.	.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	381.5
493		.	.	.	.	.	.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	191.0
494		.	.	.	.	.	.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	21.3
495		.	.	.	.	.	.	.	.	H	.	.	.	.	.	.	26.0
496		.	.	.	.	.	.	.	.	K	.	.	.	.	.	.	31.8
497		.	.	.	.	.	.	.	.	R	.	.	.	.	.	.	690.0
498		.	.	.	.	.	.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	196.5
499		.	.	.	.	.	.	.	.	Q	.	.	.	.	.	.	247.0
500		.	.	.	.	.	.	.	.	T	.	.	.	.	.	.	24.1
501		.	.	.	.	.	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	190.5
502		.	.	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	164.5
503		.	.	.	.	.	.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	215.5
504		.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.	.	.	.	.	154.0
505		.	.	.	.	.	.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	42.4

【図 9 E - 1】

Fig. 9E-1

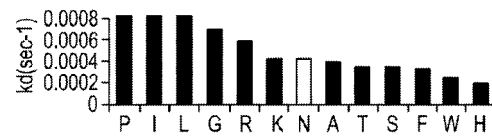
Y61突然変異誘発 : H101



【図 9 E - 2】

Fig. 9E-2

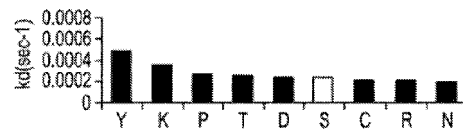
Y61突然変異誘発 : H102



【図 9 F - 1】

Fig. 9F-1

Y61突然変異誘発 : L30



【図 9 F - 2】

Fig. 9F-2

Y61突然変異誘発 : L31



【図 9 F - 3】

Fig. 9F-3

Y61突然変異誘発 : L32



【図 9 G】

Fig. 9G

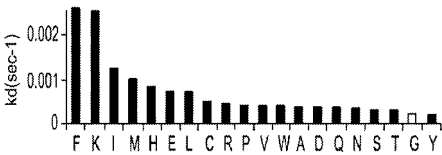
Y61重鎖CDR L2突然変異誘発

配列番号		CDR L2						k_{off} ($\times 10^{-5}$)
		50	51	52	53	54	55	56
20	Y61	G	N	D	Q	R	P	S
506		D	.	.	.	.	.	34.8
507		E	.	.	.	.	.	61.7
508		C	.	.	.	.	.	46.7
509		S	.	.	.	.	.	28.6
510		Y	.	.	.	.	.	17.4
511		H	.	.	.	.	.	76.1
512		K	.	.	.	.	.	242.5
513		R	.	.	.	.	.	44.4
514		N	.	.	.	.	.	30.5
515		Q	.	.	.	.	.	34.8
516		T	.	.	.	.	.	27.2
517		G	.	.	.	.	.	21.5
518		A	.	.	.	.	.	37.2
519		V	.	.	.	.	.	38.5
520		M	.	.	.	.	.	95.3
521		L	.	.	.	.	.	61.6
522		I	.	.	.	.	.	120.5
523		P	.	.	.	.	.	41.0
524		W	.	.	.	.	.	38.2
525		F	.	.	.	.	.	3,476.7
526		.	.	.	S	.	.	86.6
527		.	.	.	Y	.	.	73.3
528		.	.	.	R	.	.	61.4
529		.	.	.	Q	.	.	29.7
530		.	.	.	T	.	.	83.4
531		.	.	.	A	.	.	55.4
532		.	.	.	I	.	.	85.5
533		.	.	.	P	.	.	97.4

【図 9 G - 1】

Fig. 9G-1

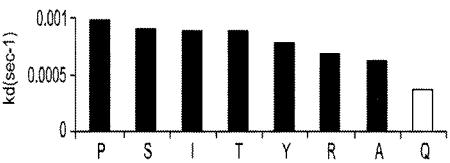
Y61突然変異誘発 : L50



【図 9 G - 2】

Fig. 9G-2

Y61突然変異誘発 : L53



【図 9 H】

Fig. 9H

Y61軽鎖CDR L3突然変異誘発

配列番号		CDR L3												k_{off} ($\times 10^{-5}$)
		89	91	92	93	94	95A	95B	95C	96	97			
18	Y61	Q	S	Y	D	R	G	T	H	P	A	L	L	
534		.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	.	.	28.9
535		.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	.	46.3
536		.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	30.7
537		.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	51.1
538		.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	.	.	34.7
539		.	.	.	Q	.	.	.	.	.	.	.	.	42.7
540		.	.	.	T	.	.	.	.	.	.	.	.	40.8
541		.	.	.	G	.	.	.	.	.	.	.	.	35.7
542		.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	72.8
543		.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	.	61.8
544		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	72.0
545		.	.	.	W	.	.	.	.	.	.	.	.	44.9
546		.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	.	34.3
547		.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	.	.	32.0
548		.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	.	34.1
549		.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	33.5
550		.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	19.9
551		.	.	.	R	.	.	.	.	.	.	.	.	31.6
552		.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	.	.	30.0
553		.	.	.	Q	.	.	.	.	.	.	.	.	31.6
554		.	.	.	T	.	.	.	.	.	.	.	.	38.2
555		.	.	.	G	.	.	.	.	.	.	.	.	31.0
556		.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	26.9
557		.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	27.5
558		.	.	.	M	.	.	.	.	.	.	.	.	30.0
559		.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	.	28.5
560		.	.	.	I	.	.	.	.	.	.	.	.	34.9
561		.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	.	.	34.9
562		.	.	.	W	.	.	.	.	.	.	.	.	25.3
563		.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	.	.	52.0
564		.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	.	28.7
565		.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	13.1
566		.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	18.7
567		.	.	.	H	.	.	.	.	.	.	.	.	23.1
568		.	.	.	R	.	.	.	.	.	.	.	.	13.7
569		.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	.	.	25.0
570		.	.	.	Q	.	.	.	.	.	.	.	.	30.5
571		.	.	.	T	.	.	.	.	.	.	.	.	25.6
572		.	.	.	G	.	.	.	.	.	.	.	.	52.8
573		.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	35.1
574		.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	24.4
575		.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	.	27.6
576		.	.	.	I	.	.	.	.	.	.	.	.	33.2
577		.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	.	.	28.3
578		.	.	.	W	.	.	.	.	.	.	.	.	23.6
579		.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	.	

【図 9 H - 1】

Fig. 9H-1

Y61突然変異誘発 : L92



【図 9 H - 2】

Fig. 9H-2

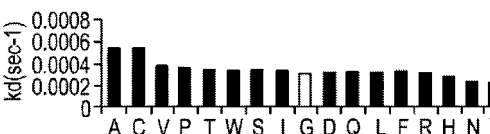
Y61突然変異誘発 : L93



【図 9 H - 3】

Fig. 9H-3

Y61突然変異誘発 : L94



【図 10】

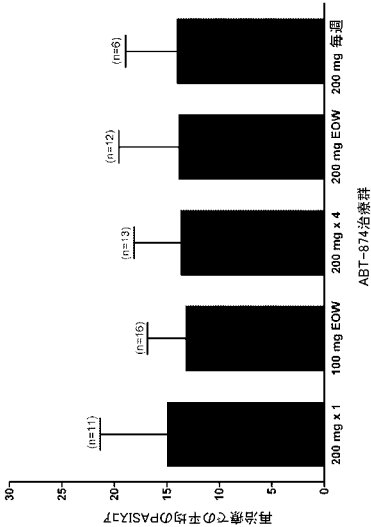


Fig. 10

【図 11】

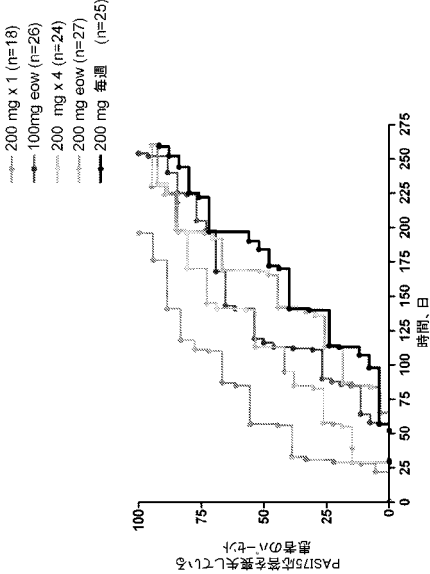


Fig. 11

【図 12】

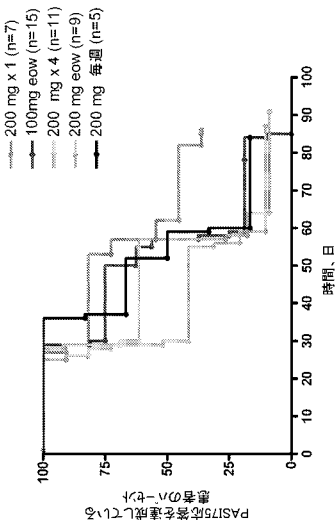


Fig. 12

【図 13】

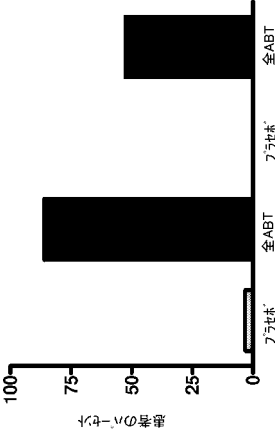


Fig. 13

【図 14A】

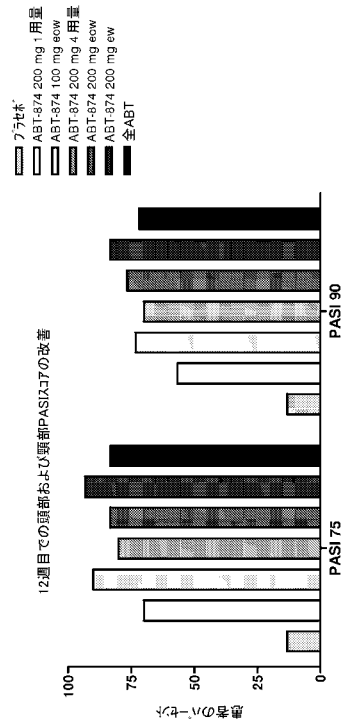


Fig. 14A

【図 14B】

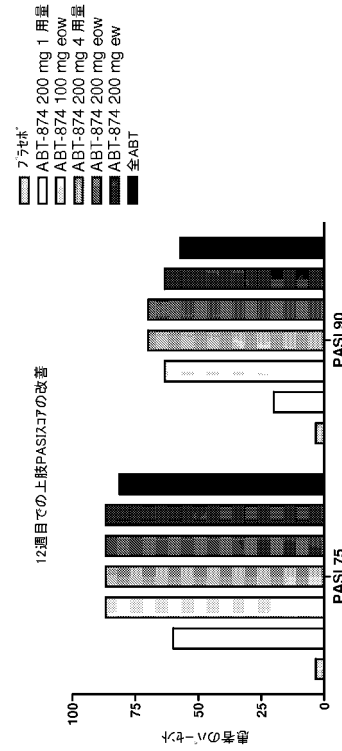


Fig. 14B

【図 14C】

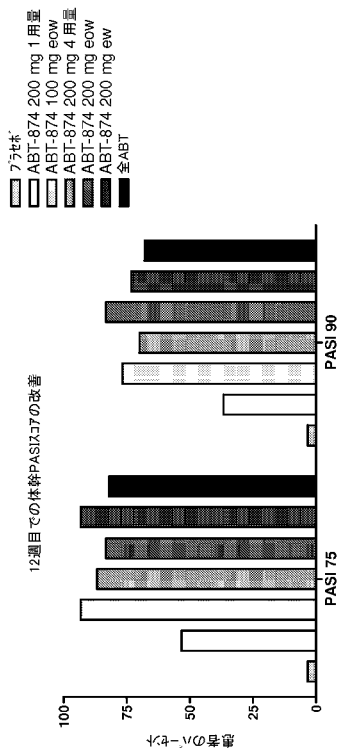


Fig. 14C

【図 14D】

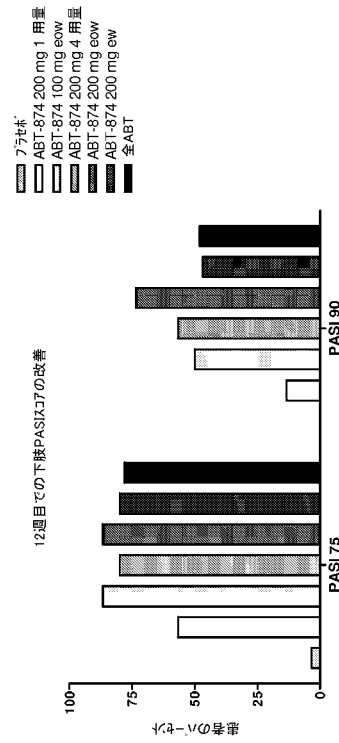


Fig. 14D

【図 15】

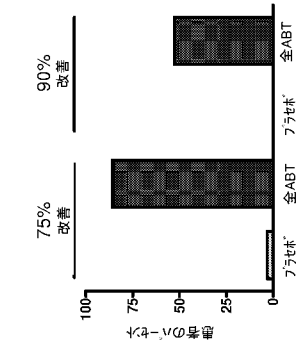


Fig. 15

【図 16】

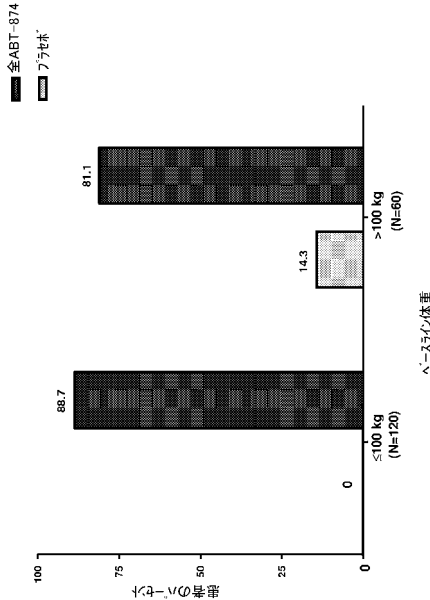


Fig. 16

【図 17】

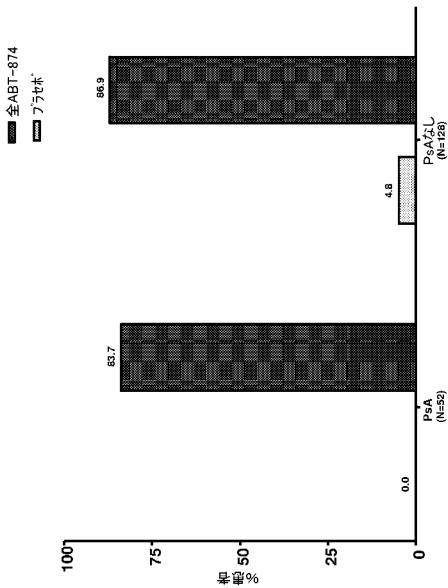


Fig. 17

【図 18】

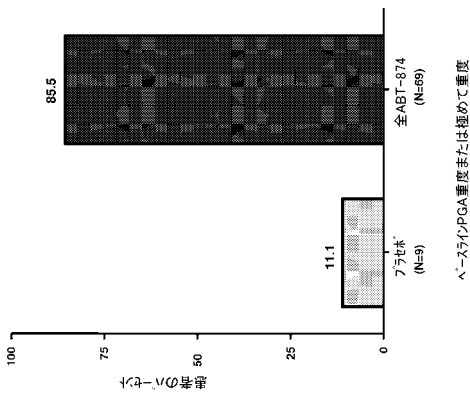


Fig. 18

【図 19】

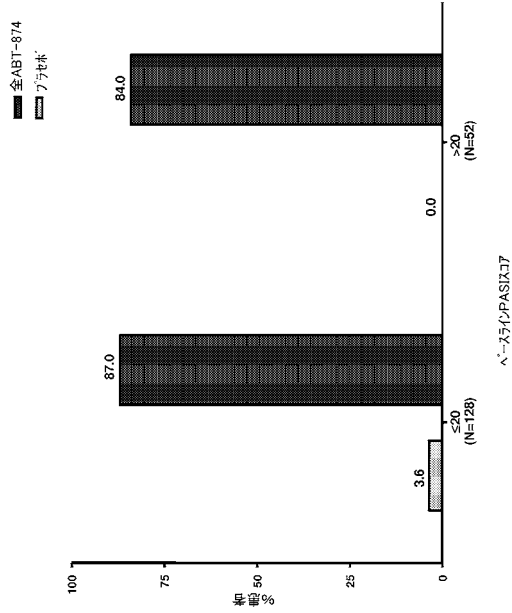


Fig. 19

【図 20】

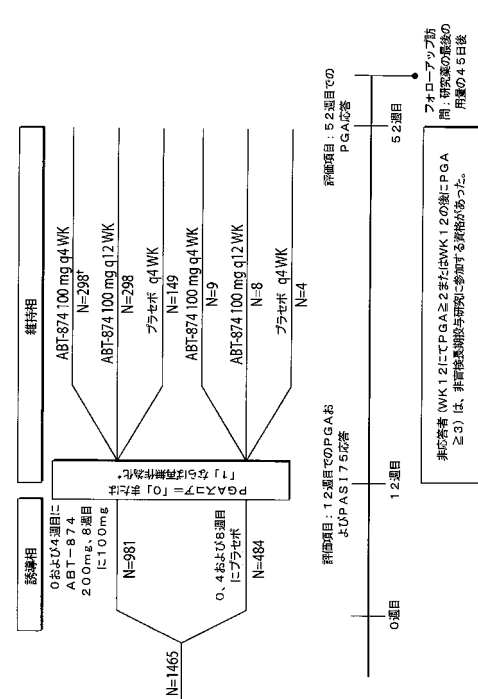


Fig. 20

【図 21】

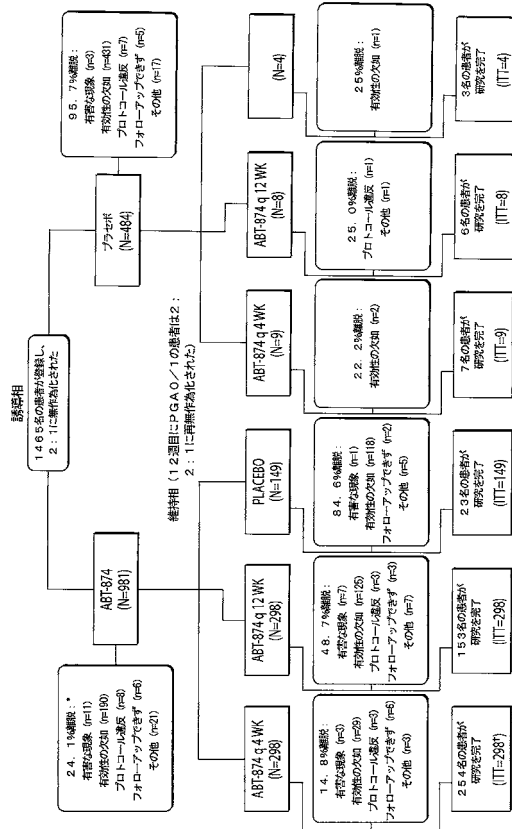


Fig. 21

【図 22】

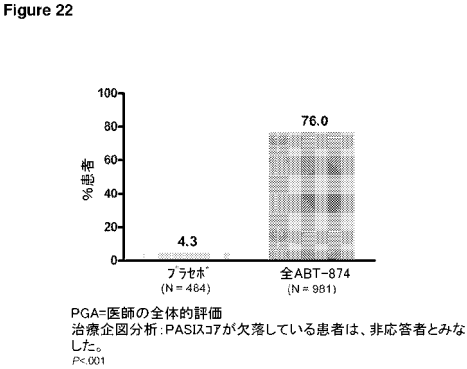


Figure 22

Figure 23

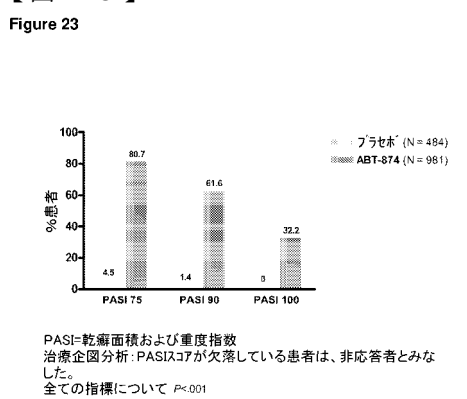
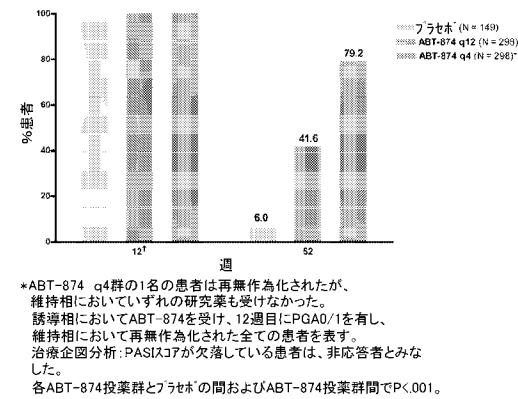


Figure 23

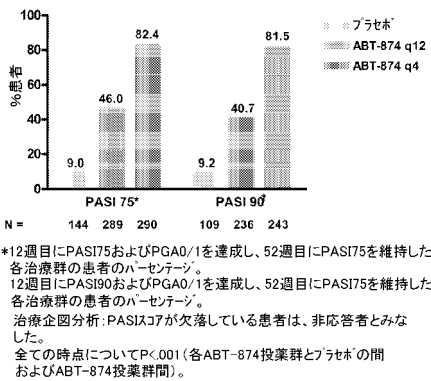
【 図 2 4 】

Figure 24



【 図 2 5 】

Figure 25



【 図 2 6 】

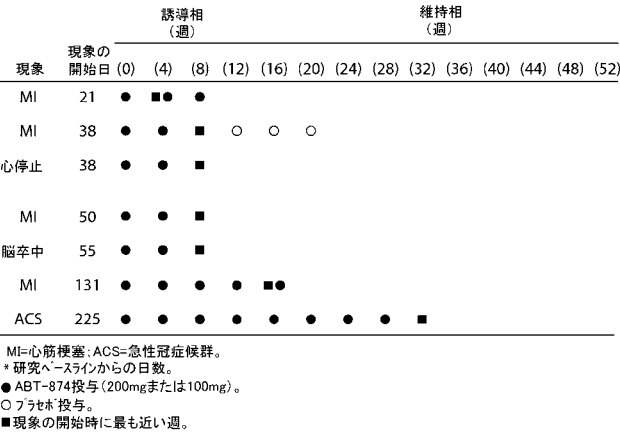
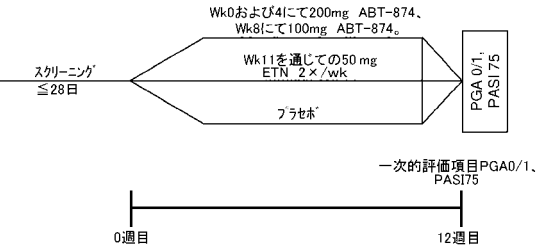


Fig. 26

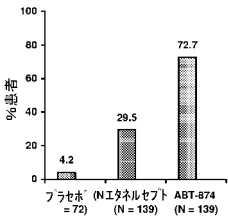
【 図 2 7 】

Figure 27



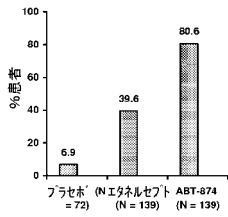
【 図 2 8 】

Figure 28



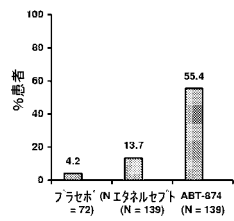
【 図 2 9 】

Figure 29



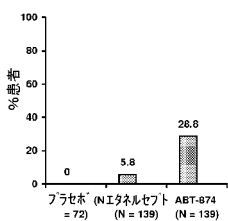
【図 3 0】

Figure 30



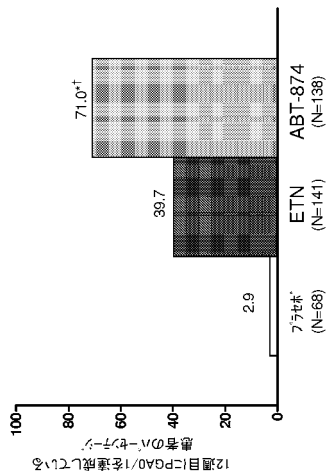
【図 3 1】

Figure 31



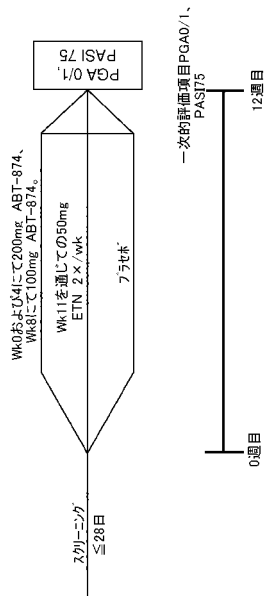
【図 3 3】

Figure 33



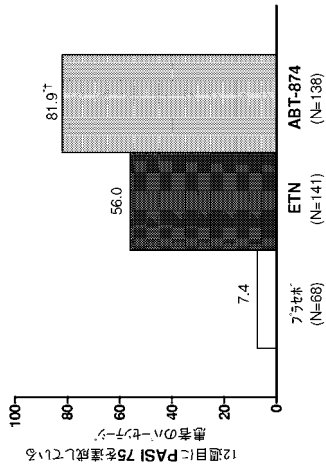
【図 3 2】

Figure 32



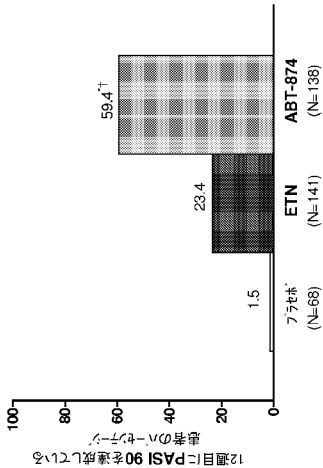
【図 3 4】

Figure 34



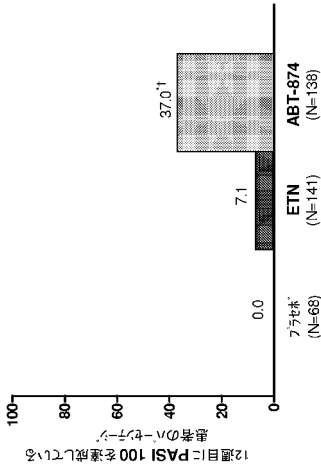
【図 3 5】

Figure 35



【図 3 6】

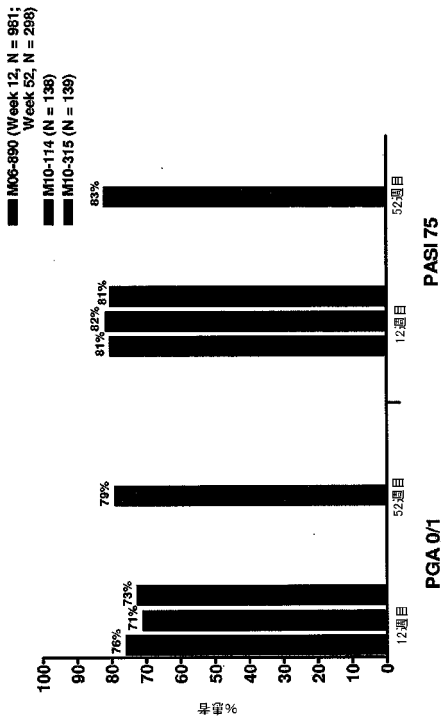
Figure 36



【図 3 7】

FIGURE 37

以前の第II相および第III相臨床研究は、中等度から重度の乾癬における
フリアレキマブの有効性を証明した



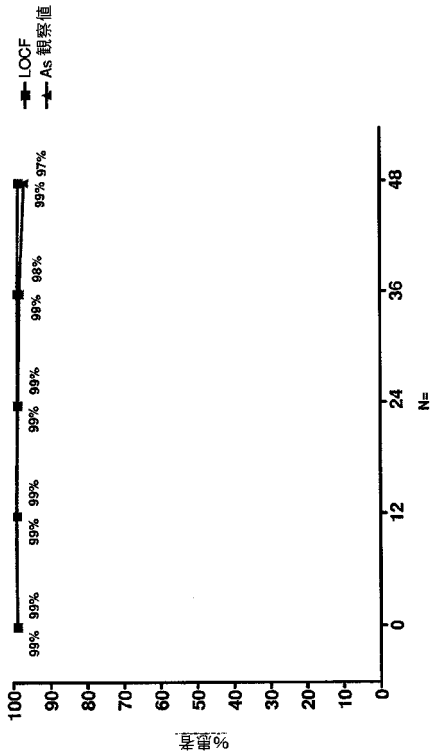
【図 3 8】

FIGURE 38

暫定的な有効性の結果

経時的PASI75

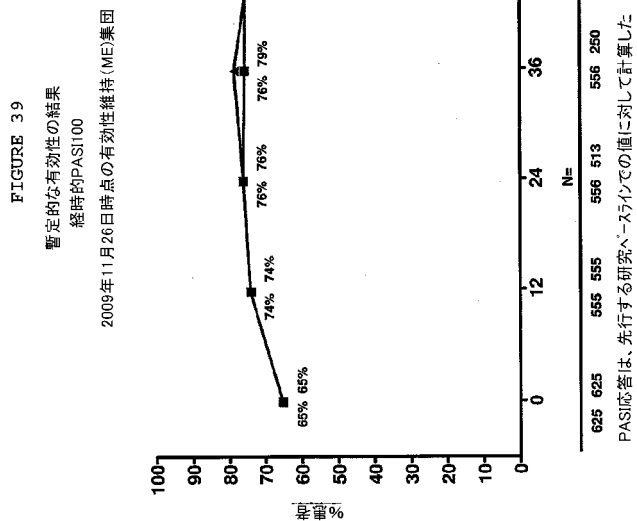
2009年11月26日時点の有効性維持 (ME) 集団



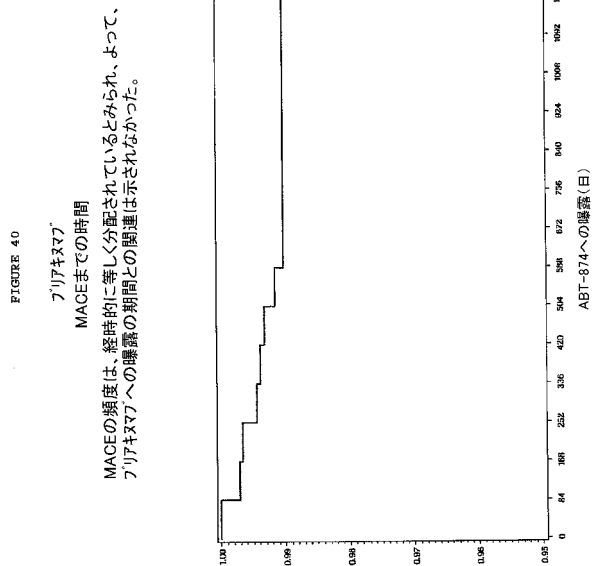
625	625	555	555	513	556	250	556	35
N=								

PASI応答は、先行する研究ヘーラインでの値に対して計算した

【図 39】



【図 40】



【図 41】

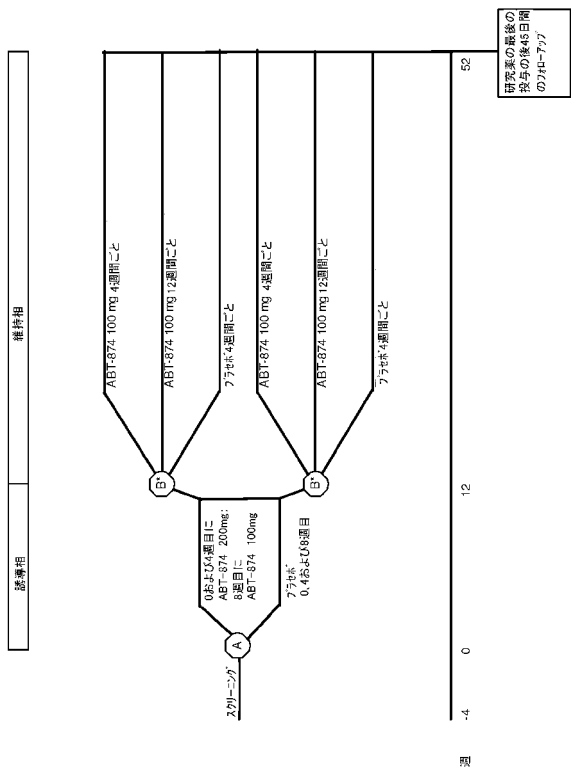


Figure 41

【図 42】

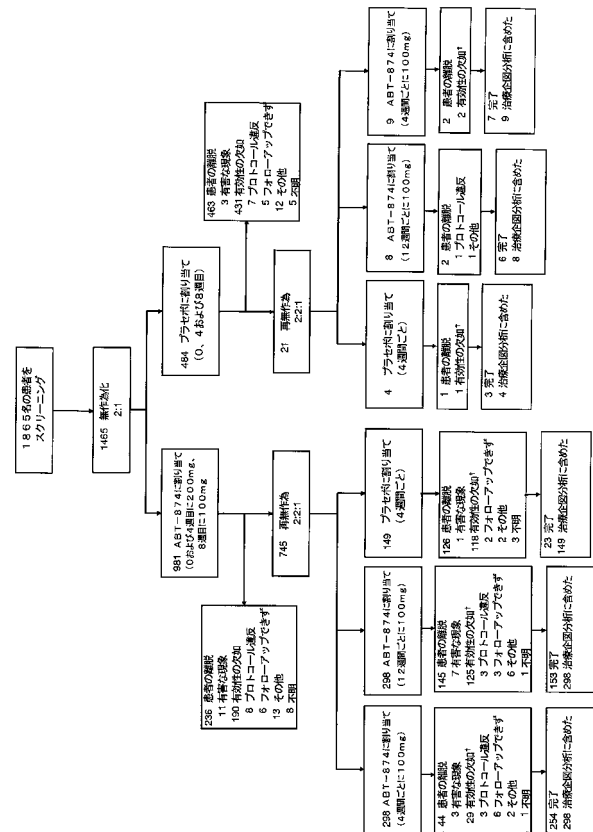


Figure 42

【図 4 3】

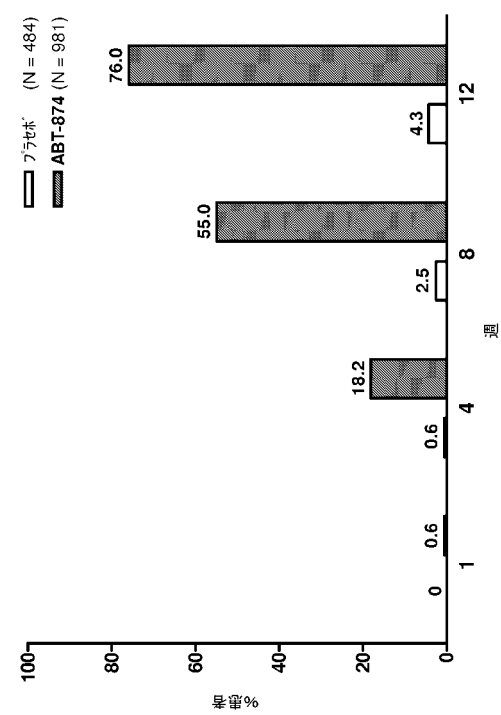


Figure 43

【図 4 4】

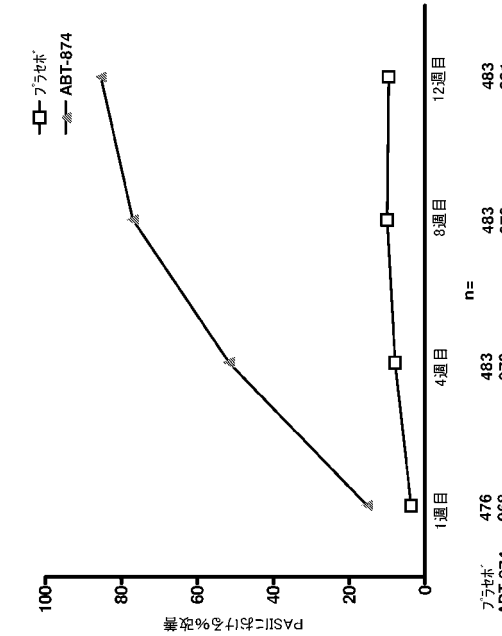


Figure 44

【図 4 5 A】

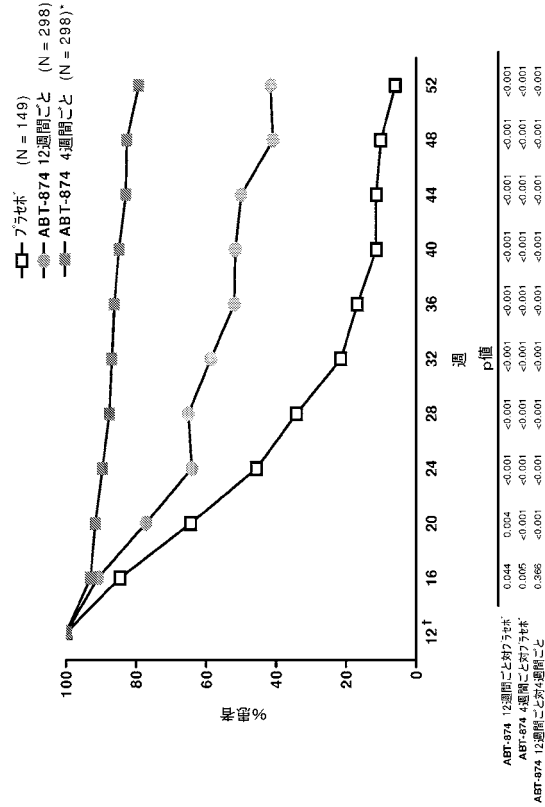


Figure 45A

【図 4 5 B】

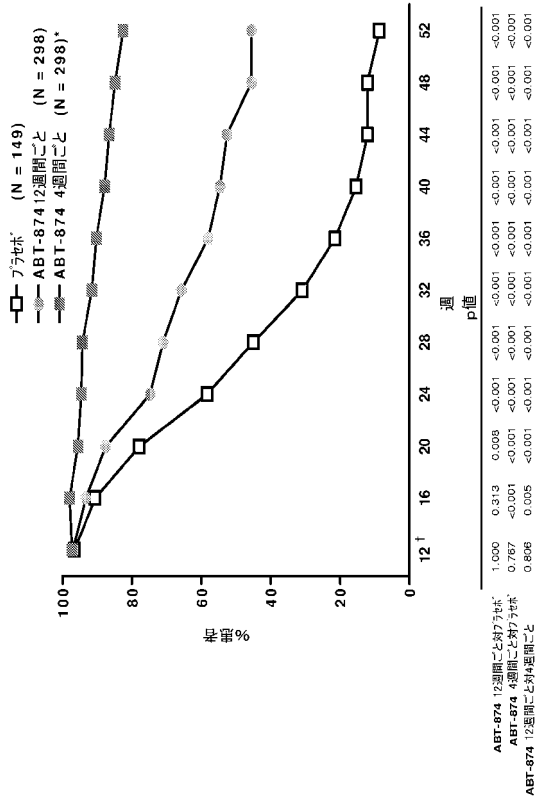


Figure 45B

【図 45 C】

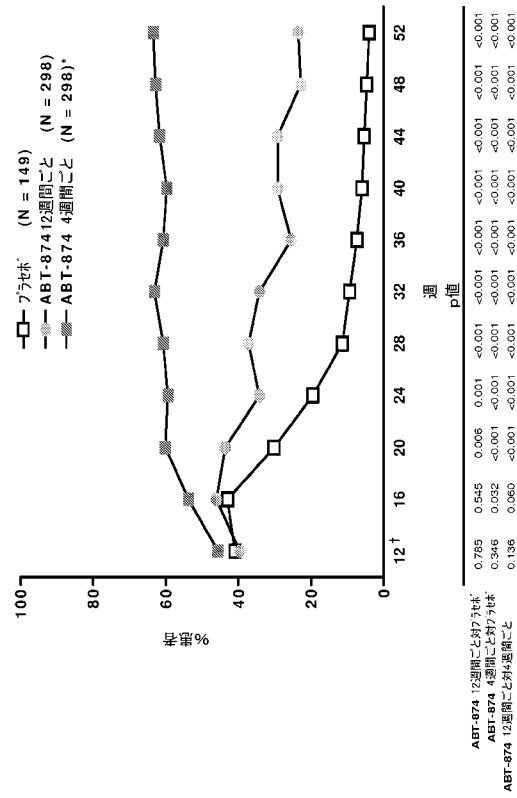


Figure 45C

【図 46】

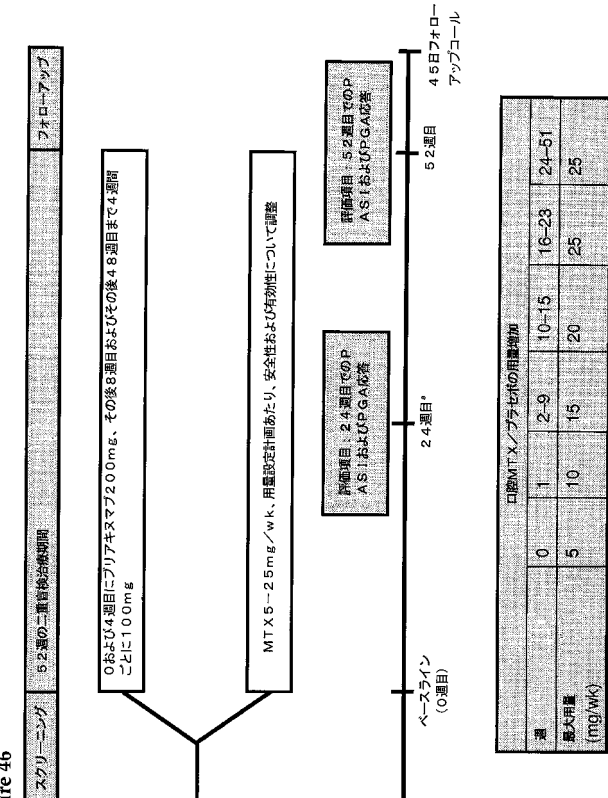


Figure 46

【図 47】

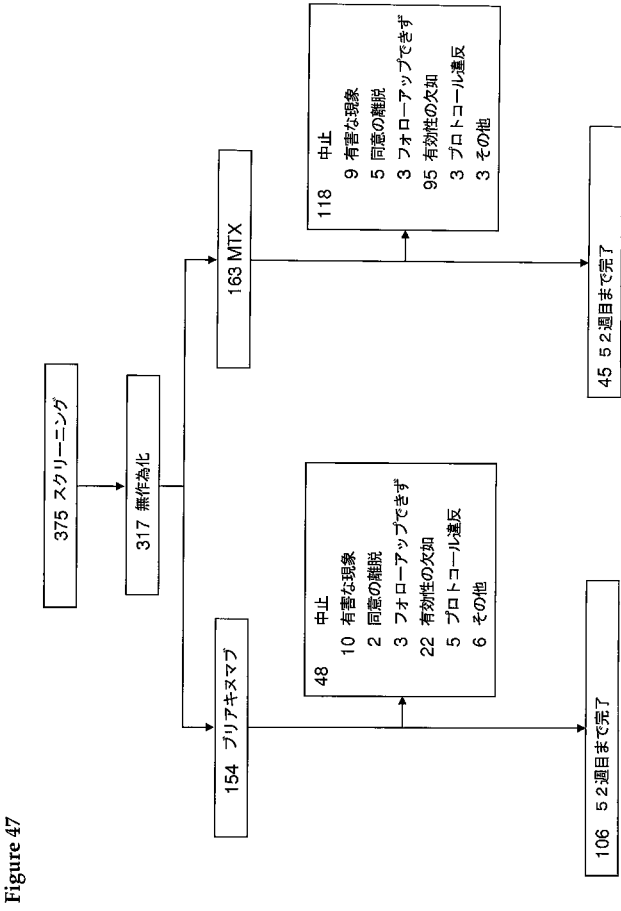


Figure 47

【図 48 A】

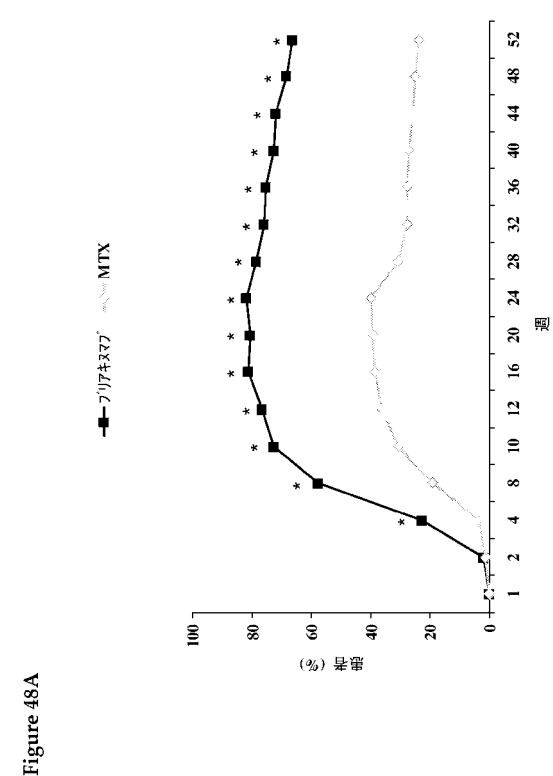


Figure 48A

【図 48 B】

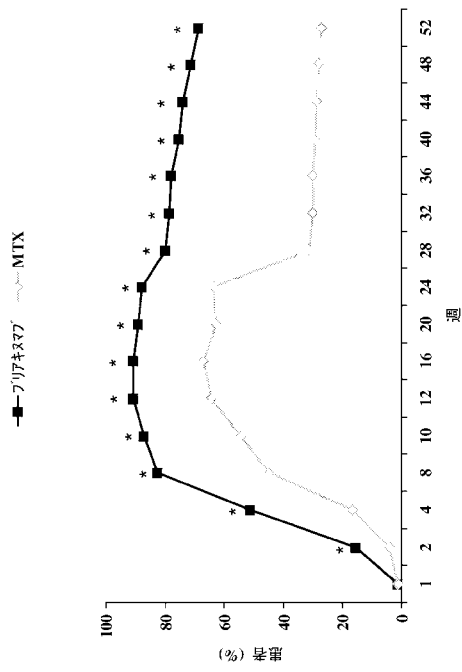


Figure 48B

【図 48 C】

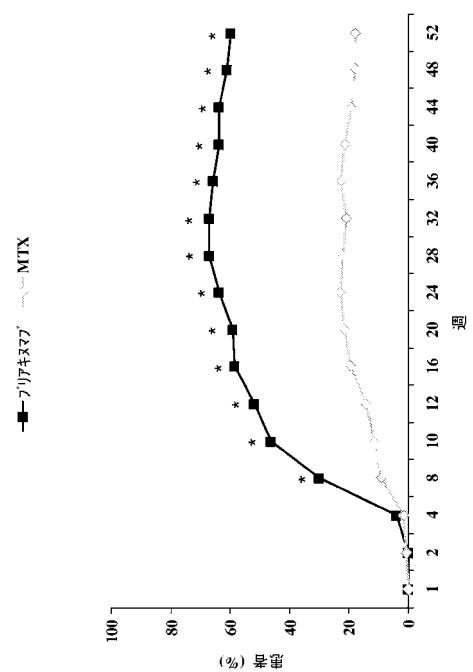


Figure 48C

【図 48 D】

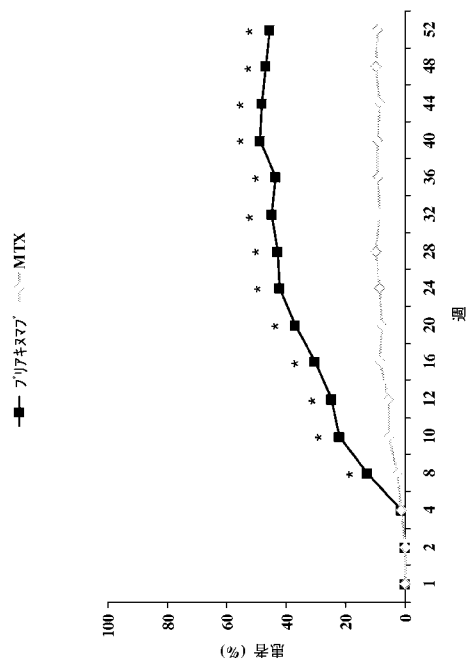


Figure 48D

【図 49】

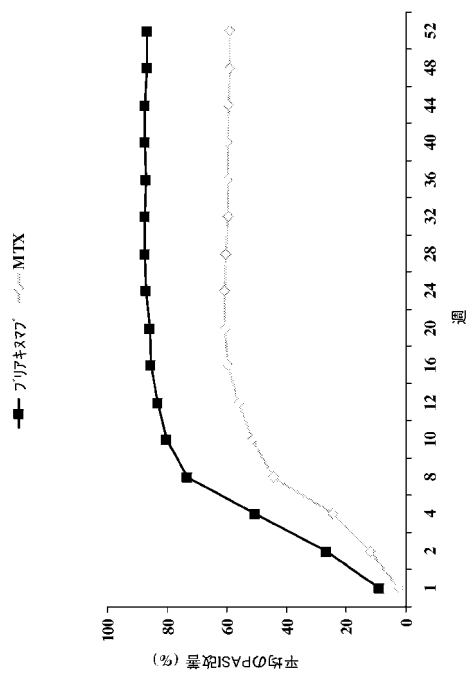
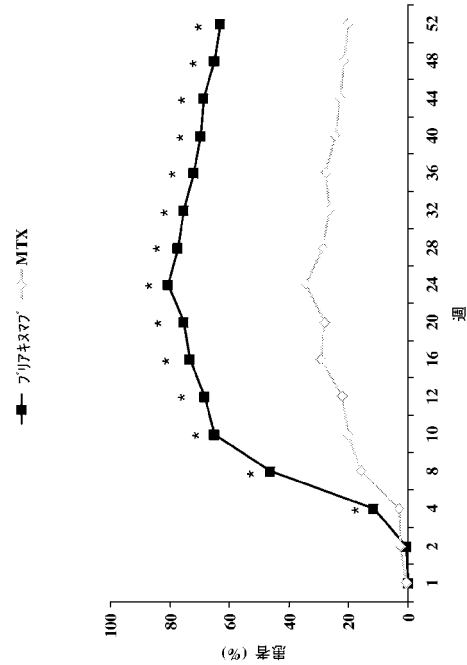


Figure 49

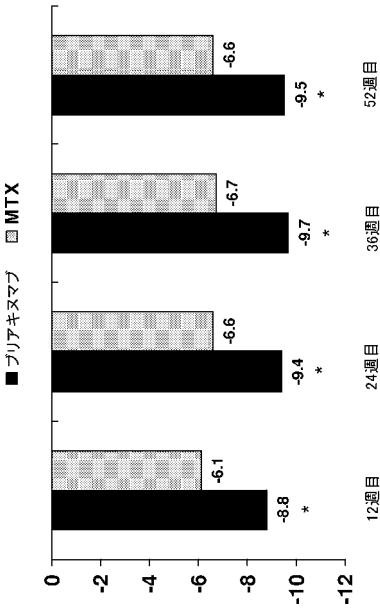
【図 50】

Figure 50



【図 51】

Figure 51



【配列表】

2013504598000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AUS 10/48771

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 38-46, 51, 62-63, 70, 78-84, 90-98, 103-107, 129-135, and 180-182
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:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I:- Claims 1-37, 47-50, 52-61, 64-84, 108-112, 134, 135, 152-156, 168-174, 179, and 183-187, drawn to a method of treating psoriasis. Group I+ contains multiple inventions, each drawn to a distinct species. The first named invention will be searched and included a search for generic claims (claims 1, 2, 8, and 9) and the first species named below. Applicant may have additional species searched for an additional search fee per species. The species are as follows:

- wherein the first or second dose amounts are at least 100 mg (claims 3-7, 183-187)
- wherein the second dose is about 40-60% of the first dose (claims 10, 54-61, 64-84, 134, 135, 152-156, 168-174, 179, 183-187)
- wherein the second dose is about 190-210% of the first dose (claim 11)
- wherein the periodicity of administration is about once a week (12, 15, 18, 26, 32,)
- wherein the periodicity of administration is about once every other week (13, 16, 19)

***** See Supplemental Box to continue *****

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-10, 14, 17, 20, 24, 30, 52, 54-61, 64-69, 71-77, 89-102, 113-128, 136-179, 183-187
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.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/48771

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Chen, et al. Interleukin-23 receptor gene polymorphisms is associated with dilated cardiomyopathy in Chinese Han population. Tissue Antigens April 2009, 73(4):330-334; Y for ci 125-128: Abstract	125-128
X	Papp, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). The Lancet May 2008, 371(9625):1675-1684 see entire document.	1-8, 14, 17, 20, 24, 30, 52, 55-61, 85-87, 99-102, 113-124, 136-179.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/48771

***** Supplemental Box *****

In Continuation of Box III: Observations where unity of invention is lacking:

- wherein the periodicity of administration is about once every 4 weeks (claims 14, 17, 20, 24, 30, 52, 55-61, 64-84, 134, 135, 152-156, 168-174, 179, 183-187)
- wherein the periodicity of administration is about once every 12 weeks or more (claims 21, 22, 27-29, 33-35, 53, 54-61, 71-84, 134, 135, 152-156, 168-174, 179)
- wherein the periodicity of administration is about once every eight weeks (claims 23)
- wherein the periodicity of administration is about once every two weeks (claims 25, 31)
- wherein the second dose is administered to the subject upon or prior to a flare of psoriasis. (claims 36 and 37)
- wherein the psoriasis is plaque or chronic psoriasis (claims 47-50)
- wherein a population of subjects achieves a minimum clinically important difference (MCID) response rate (claims 108-112)

[NOTE 1: Claims 11-13, 15-16, 18-19, 21-23, 25-29, 31-37, 47-51, 53, 108-112 were not searched, because they are drawn to a non-elected subject matter.

NOTE 2: Claims 70, 78-84, 134-135 were not searched, because they are unsearchable because they are multiple dependent claims and not drafted in accordance with PCT Rule 6.4(a).]

Group II: Claims 125-128, drawn to a method for decreasing the risk that a subject treated with an antibody, or antigen binding portion thereof, which is capable of binding to the p40 subunit of IL-12 and/or IL-23, will develop a Major Adverse Cardiovascular Event (MACE).

Group III: Claims 85-89, 99, 101, 114, 116, 122, 138, 139, 142, 143, 146-149, 150, 151, and 158-165, drawn to a method of treating psoriasis, wherein a PSAL response is achieved.

Group IV: Claims 100, 102, 113, 115, 117-121, 123, 124, 136, 137, 140, 141, 144, 145, 150, 151, 157, 166, and 167, drawn to a method of treating psoriasis, wherein a PGA score is achieved.

Group V: Claims 175-178 drawn to a method of treating psoriasis, wherein a population of subjects achieves a Dermatology Life Quality Index (DLQI) score.

The groups listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons.

Groups I-V share a method comprising administering to a subject an antibody which is capable of binding to the p40 subunit of IL-12 and/or IL-23. Groups I, II, IV, and V further share the technical feature of a method of treating psoriasis in a subject comprising administering to the subject an antibody which is capable of binding to the p40 subunit of IL-12 and/or IL-23. The inventions of Group I+ further share the technical feature of a method comprising administering the antibody in first dose according to a first periodicity and a second dose according to a second periodicity. However, none of these shared technical features represents an improvement over the prior art. WO 2008/088823 to Valdez teach a method of treating psoriasis in a subject comprising administering to the subject an antibody which is capable of binding to the p40 subunit of IL-12 and/or IL-23 (abstract) in first dose according to a first periodicity and a second dose according to a second periodicity (administered every other week for 12 weeks; pg 103, ln 5-15).

Accordingly, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/242,288

(32)優先日 平成21年9月14日(2009.9.14)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 バルデス, ジョアキン・マリオ
アメリカ合衆国、イリノイ・60060、マンデレイン、カスティング・レイン・1290

(72)発明者 チャータツシュ, エリオット・ケイ
アメリカ合衆国、ジョージア・30068、マリエッタ、クレスト・パーク・レイン・4789

(72)発明者 バーチュク, ウィリアム・テイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・92109、サン・ディエゴ、リビエラ・ドライブ・3923
、ユニット・エイ

(72)発明者 ポールソン, スーザン・ケイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60515、ダウナーズ・グローブ、ウツド・アベニュー・1490

(72)発明者 ゴードン, ケネス・ビー
アメリカ合衆国、イリノイ・60062、ノースブルック、サットン・ドライブ・925

(72)発明者 アウニ, ワリード・エム
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、グリーン・オークス、エツジウオーター・コート・14105

(72)発明者 バオ, イエンジュイン
アメリカ合衆国、イリノイ・60089、バツファロー・グローブ、ロズリン・レイン・2995

(72)発明者 グラス, ウィリアム・ジー
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、ホームウツド・アベニュー・216

(72)発明者 ゲー, イーホワ
アメリカ合衆国、イリノイ・60061、バーノン・ヒルズ、サウス・ソーン・グローブ・ドライブ・230

(72)発明者 ハリス, トム・シー
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、オークメドウ・コート・1132

(72)発明者 カウル, マルティン
ドイツ国、デー67433・ノイシュタット、オットー・デイル・シュトラッセ・13

(72)発明者 ムラニ, パルベズ・エム
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、ジェニファー・コート・298

(72)発明者 ネルターショウザー, ペーテル
ドイツ国、デー67229・グロースカールバツハ、ツム・バインベルク・1・アー

(72)発明者 オークン, マーティン・エム
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、グリーン・オークス、ウエスト・パーク・アベニュー・207

Fターム(参考) 4C085 AA14 CC23 EE01 GG04

4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA02 DA75 EA20 FA10 FA71