

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和2年5月14日(2020.5.14)

【公表番号】特表2019-512493(P2019-512493A)
 【公表日】令和1年5月16日(2019.5.16)
 【年通号数】公開・登録公報2019-018
 【出願番号】特願2018-548192(P2018-548192)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/706 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 1 2 N 5/0789 (2010.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 Z N A N
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/706
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 2
 C 0 7 K 16/28
 C 1 2 N 5/0789

【手続補正書】

【提出日】令和2年3月31日(2020.3.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0072

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0072】

本開示は有効量の抗47抗体のようなヒト47インテグリンのアンタゴニスト(例えばベドリズマブ)を、それを必要とする対象に投与することによってGvHDを処置する方法にも関する。本方法は、急性GvHD、及びステロイド抵抗性急性GvHDを処置するのに特に有益である。ステロイド抵抗性急性GvHDの例としては、例えば、B、CまたはDの重症度指数(BMTCIN-改変IBMTR指数を用いて)、0から3のECCOのパフォーマンス・ステータス、及び/または60mL/分/1.73m²のクレアチンクリアランス(コッククロフト・ゴールト推算に基づいて)の腸疾患の合併症を伴うステロイド抵抗性急性GvHDが挙げられる。ステロイド抵抗性患者は、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾンまたはメチルプレドニゾン等の副腎皮質ステロ

イドを用いた処置の5～7日目において、悪化しているまたは改善がみられないか、増加用量の副腎皮質ステロイドを受けていてよい。方法または処置は、骨髄生着の証拠を有する患者を含む、allo-HSCTを受けている患者におけるGVHDを処置するのに特に有益である。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0110

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0110】

E. 選択及び除外の基準

選択の主な基準は、1回のallo-HSCTを受けている年齢18歳以上の成人患者及び血液・骨髄移植臨床試験ネットワーク(BMT CTN)改変国際骨髄移植登録データベース(IBMTR)指数を用いた重症度指数B、CまたはDの腸疾患の合併症を伴う一次性ステロイド抵抗性急性GVHDを有する年齢18歳以上の成人患者が登録される。患者は、骨髄生着、0から3の米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンス・ステータス、及び60 mL/分/1.73 m²のコッククロフト・ゴールト推算に基づいたクレアチンクリアランス推定値の証拠を有する必要がある。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0135

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0135】

配列開示

【表 5 - 1】

配列番号 1

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ala Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp
 115 120 125
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 130 135 140
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 145 150 155 160
 Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 180 185 190
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

【表 5 - 4】

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 130 135 140
 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 145 150 155 160
 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 165 170 175
 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 180 185 190
 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 195 200 205
 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 210 215 220
 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

配列番号 3

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser
 20 25 30
 Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly

【表 5 - 5】

	85		90		95
Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
	100		105		110
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu					
	115		120		125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe					
	130		135		140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln					
145		150		155	160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser					
	165		170		175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu					
	180		185		190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser					
	195		200		205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
	210		215		

配列番号 4

SEQ ID NO:4

Ser Tyr Trp Met His

1 5

配列番号 5

SEQ ID NO:5

Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

【表 5 - 6】

配列番号 6

Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp Tyr
 1 5 10

配列番号 7

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
 1 5 10 15

配列番号 8

Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

配列番号 9

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr
 1 5

配列番号 10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

とするヒトにヒト 4 7 インテグリン複合体に対する結合特異性を有する抗体を投与することを含み、前記抗体は以下のレジメン：a) 第1の抗体投与、b) 第1投与から約2週間後の第2の抗体投与、c) 前記第2投与から約4週間後の第3の抗体投与、及び任意にd) さらなる抗体投与（各さらなる投与は最近の投与の約4週後に投与される）、に従って投与され、a) ~ d) の各投与は300mgであるか、またはa) ~ d) の各投与は600mgである、前記方法。

[2]

前記GvHDが急性GvHDである、上記[1]に記載の方法。

[3]

前記急性GvHDがステロイド抵抗性急性GvHDである、上記[2]に記載の方法。

[4]

前記ヒトがBMT CTN 改変IBMT R 指数を用いた重症度指数B、CまたはDの腸疾患の合併症を伴うステロイド抵抗性急性GvHDを有する、上記[1] ~ [3] のいずれかに記載の方法。

[5]

上記[1] ~ [4] のいずれかに記載の方法であって、それを必要とする前記ヒトが同種造血幹細胞移植を受けている、前記方法。

[6]

上記[5]に記載の方法であって、それを必要とする前記ヒトは、骨髄生着している、前記方法。

[7]

上記[1] ~ [6] のいずれかに記載の方法であって、それを必要とする前記ヒトが米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンス・ステータスの0 ~ 3を有する、前記方法。

[8]

上記[1] ~ [7] のいずれかに記載の方法であって、それを必要とする前記ヒトがコッククロフト・ゴールト推算に基づいた60mL/分/1.73m²のクレアチニンクリアランスを有する、前記方法。

[9]

前記抗体が静脈内投与される、上記[1] ~ [8] のいずれかに記載の方法。

[10]

前記抗体が輸注投与される、上記[9]に記載の方法。

[11]

前記抗体が約30 ~ 約60分の期間にわたって輸注される、上記[10]に記載の方法。

[12]

前記抗体が、CDR：

軽鎖：	CDR 1	配列番号 7
	CDR 2	配列番号 8 及び
	CDR 3	配列番号 9 ならびに
重鎖：	CDR 1	配列番号 4
	CDR 2	配列番号 5 及び
	CDR 3	配列番号 6

を含む、上記[1] ~ [11] のいずれかに記載の方法。

[13]

前記抗体が配列番号1のアミノ酸20 ~ 140の重鎖可変領域配列を有する、上記[1] ~ [12] のいずれかに記載の方法。

[14]

前記抗体が配列番号2のアミノ酸20 ~ 131の軽鎖可変領域配列を有する、上記[1] ~ [12] のいずれかに記載の方法。

[1 5]

前記抗体が配列番号1のアミノ酸20～470を含む重鎖及び配列番号2のアミノ酸20～238を含む軽鎖を有する、上記[1]～[12]のいずれかに記載の方法。

[1 6]

前記抗体がヒト化抗体である、上記[1]～[15]のいずれかに記載の方法。

[1 7]

前記抗体がペドリズマブである、上記[16]に記載の方法。

[1 8]

急性移植片対宿主病(GvHD)の重症度を低減する方法であって、同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)を受けており、急性GvHDを患うリスクがあるヒト患者に、ヒト47インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体を投与するステップを含み、

前記ヒト化抗体は前記患者に下記の投与レジメン：

a．前記ヒト化抗体を300mg、450mgまたは600mgの初期投与量でallo-HSCTの後に点滴静注；

b．続いて前記ヒト化抗体の300mgの第2の投与を前記初期投与の約2週間後に点滴静注；

c．続いて前記ヒト化抗体の300mgの第3の投与を前記初期投与の約6週間後に点滴静注；

に従って投与され、

前記ヒト化抗体は、非ヒト由来の抗原結合領域及びヒト由来の抗体の少なくとも一部を含み、前記ヒト化抗体は前記47複合体に対する結合特異性を有し、前記抗原結合領域は下記のCDR：

軽鎖：	CDR 1	配列番号7
	CDR 2	配列番号8及び
	CDR 3	配列番号9ならびに
重鎖：	CDR 1	配列番号4
	CDR 2	配列番号5及び
	CDR 3	配列番号6

を含み、

それによってGvHDの発生を低減する、前記方法。

[1 9]

前記急性移植片対宿主病(GvHD)の重症度の低減が、改変Glucksbergクワイテリアによる、グレードIまたはグレードIIのGvHD、または他のスコアリングシステムによる類似の重症度のGvHDまたはGvHDのない状態をもたらす、上記[18]に記載の方法。

[2 0]

前記急性GvHDの重症度の低減が、メトトレキサート及びカルシニューリン阻害薬単独を用いた処置と比較して、100日目におけるグレードII-IVまたはグレードIII-IVの急性GvHDの累積発現率及び重症度の50%の低減である、上記[18]に記載の方法。

[2 1]

前記急性移植片対宿主病(GvHD)の重症度の低減が、メトトレキサート及びカルシニューリン阻害薬単独を用いた処置と比較した1年以内の死亡率の低減である、上記[18]に記載の方法。

[2 2]

前記患者が、バイオマーカー、臨床的徴候及びステロイド使用への不応性からなる群から選択される基準の測定後、急性GvHDを患うリスクがあると同定される、上記[18]に記載の方法。

[2 3]

前記ヒト化抗体が、造血幹細胞輸注後に15日を超えて投与される、上記[18]に記載の方法。

[24]

がん患者における免疫反応を抑制する方法であって、同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)を受けているヒト患者に、ヒト47インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体を投与するステップを含み、前記ヒト化抗体は前記患者に下記の投与レジメン：

a. 前記ヒト化抗体を300mg、450mgまたは600mgの初期投与量でallo-HSCTの前日に点滴静注；

b. 続いて前記ヒト化抗体の300mgの第2の投与を前記初期投与の約2週間後に点滴静注；

c. 続いて前記ヒト化抗体の300mgの第3の投与を前記初期投与の約6週間後に点滴静注；

に従って投与され、

さらに、前記ヒト化抗体は、非ヒト由来の抗原結合領域及びヒト由来の抗体の少なくとも一部を含み、前記ヒト化抗体は前記47複合体に対する結合特異性を有し、前記抗原結合領域は下記のCDR：

軽鎖：	CDR1	配列番号7
	CDR2	配列番号8及び
	CDR3	配列番号9ならびに

重鎖：	CDR1	配列番号4
	CDR2	配列番号5及び
	CDR3	配列番号6

を含む、前記方法。

[25]

移植患者を処置する方法であって、前記移植患者が同種造血細胞の輸注のレシピエントであり、抗47アンタゴニストを投与することを含む、前記方法。

[26]

前記輸注の前に、前記移植患者が骨髄破壊的前処置または用量減量前処置から選択される前処置治療の前記レシピエントである、上記[25]に記載の方法。

[27]

前記抗47アンタゴニストが前記輸注の前に投与される、上記[25]または[26]に記載の方法。

[28]

前記抗47アンタゴニストが前記輸注の前に反復投与で少なくとも一用量投与される、上記[25]または[26]に記載の方法。

[29]

前記抗47アンタゴニストが前記輸注同日に反復投与で前記第1の用量で投与される、上記[25]または[26]に記載の方法。

[30]

前記抗47アンタゴニストが前記輸注後の次の日に反復投与で前記第1の用量で投与される、上記[25]または[26]に記載の方法。

[31]

前記抗47アンタゴニストが前記輸注後単回用量で10～28日間投与される、上記[25]または[26]に記載の方法。

[32]

抗47アンタゴニストの用量が前処置と前記輸注の間で投与される、上記[27]または[28]に記載の方法。

[33]

前記移植患者ががんを患っている、上記 [2 5] ~ [3 2] のいずれかに記載の方法。

[3 4]

前記がんが血液のがんである、上記 [3 3] に記載の方法。

[3 5]

前記血液のがんが白血病、リンパ腫、骨髄腫または骨髄増殖性の腫瘍である、上記 [3 4] に記載の方法。

[3 6]

前記白血病が急性リンパ芽球性白血病 (A L L) または急性骨髄性白血病 (A M L) である、上記 [3 5] に記載の方法。

[3 7]

前記移植患者が非悪性血液疾患または免疫疾患を患っている、上記 [2 5] ~ [3 2] のいずれかに記載の方法。

[3 8]

前記非悪性血液疾患または免疫疾患が異常ヘモグロビン症、骨髄不全症候群、及び免疫疾患からなる群から選択される、上記 [3 7] に記載の方法。

[3 9]

前記抗 4 7 アンタゴニストが前記 4 7 インテグリン複合体に対する結合特異性を有する抗 4 7 抗体である、上記 [2 5] ~ [3 8] のいずれかに記載の方法。

[4 0]

前記抗 4 7 抗体がヒト化抗体であって、前記ヒト化抗体の前記抗原結合領域が下記の C D R :

軽鎖 :	C D R 1	配列番号 7
	C D R 2	配列番号 8 及び
	C D R 3	配列番号 9 ならびに
重鎖 :	C D R 1	配列番号 4
	C D R 2	配列番号 5 及び
	C D R 3	配列番号 6

を含む、上記 [3 9] に記載の方法。

[4 1]

前記ヒト化抗体が凍結乾燥製剤から再構成される、上記 [4 0] に記載の前記方法。

[4 2]

前記ヒト化抗体が静脈内に投与される、上記 [3 9] または [4 0] に記載の方法。

[4 3]

前記ヒト化抗体が配列番号 1 のアミノ酸 2 0 ~ 1 4 0 の重鎖可変領域配列を有する、上記 [4 0] ~ [4 2] のいずれかに記載の方法。

[4 4]

前記ヒト化抗体が配列番号 2 のアミノ酸 2 0 ~ 1 3 1 の軽鎖可変領域配列を有する、上記 [4 0] ~ [4 3] のいずれかに記載の方法。

[4 5]

前記ヒト化抗体が配列番号 1 のアミノ酸 2 0 ~ 4 7 0 を含む重鎖及び配列番号 2 のアミノ酸 2 0 ~ 2 3 8 を含む軽鎖を有する、上記 [4 3] または [4 4] に記載の方法。

[4 6]

前記ヒト化抗体がベドリズムブである、上記 [4 0] ~ [4 5] のいずれかに記載の方法。

[4 7]

さらに、タクロリムス、タクロリムス及びメトトレキサートまたはメトトレキサートを使用して前記移植患者を処置することを含む、上記 [2 5] ~ [4 6] のいずれかに記載の方法。

[4 8]

さらに、好中球数を測定することによって前記 a l l o - H S C の生着を検出すること

を含む、上記 [2 5] ~ [4 7] のいずれかに記載の方法。

[4 9]

さらに、インターロイキン 6 (I L - 6)、インターロイキン 1 7 (I L - 1 7)、腫瘍形成抑制因子 2 (S T 2)、C D 8 + 細胞、C D 3 8 + 細胞、C D 8 + b r i g h t エフェクターメモリー T 細胞、及び C D 4 + メモリー T 細胞からなる群から選択されるバイオマーカーを測定することを含み、前記バイオマーカー量は前記輸注後の前または 1 週間以内に測定され、また前記輸注後 2 0 ~ 1 0 0 日の時点で測定された前記バイオマーカーが変化しない、上記 [4 8] に記載の方法。

[5 0]

前記患者がステージ 3 またはステージ 4 の腸管 G v H D を含まない有害事象を有する、上記 [2 5] ~ [4 9] のいずれかに記載の方法。

[5 1]

前記同種造血細胞が同種造血幹細胞である、上記 [2 5] ~ [5 0] のいずれかに記載の方法。

[5 2]

前記同種造血細胞が同種白血球細胞である、上記 [2 5] ~ [5 0] のいずれかに記載の方法。

[5 3]

前記同種白血球細胞が T リンパ球である、上記 [5 2] に記載の方法。

[5 4]

移植片対宿主病 (G v H D) を予防する方法であって、同種造血幹細胞移植 (a l l o - H S C T) を受けているヒト患者に、ヒト 4 7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体を投与するステップを含み、前記ヒト化抗体は前記患者に下記の投与レジメン：

a . 前記ヒト化抗体を 7 5 m g、3 0 0 m g、4 5 0 m g または 6 0 0 m g の初期投与量で a l l o - H S C T の前日に点滴静注；

b . 続いて前記ヒト化抗体の 7 5 m g、3 0 0 m g、4 5 0 m g または 6 0 0 m g の第 2 の投与を前記初期投与の約 2 週間後に点滴静注；

c . 続いて前記ヒト化抗体の 7 5 m g、3 0 0 m g、4 5 0 m g または 6 0 0 m g の第 3 の投与を前記初期投与の約 6 週間後に点滴静注；

に従って投与され、

さらに、前記ヒト化抗体は、非ヒト由来の抗原結合領域及びヒト由来の抗体の少なくとも一部を含み、前記ヒト化抗体は 4 7 複合体に対する結合特異性を有し、前記抗原結合領域は下記の C D R：

軽鎖：	C D R 1	配列番号 7
	C D R 2	配列番号 8 及び
	C D R 3	配列番号 9 ならびに
重鎖：	C D R 1	配列番号 4
	C D R 2	配列番号 5 及び
	C D R 3	配列番号 6

を含む、前記方法。

[5 5]

前記投与計画がグレード I I G v H D、グレード I G v H D または G v H D のない状態をもたらす、上記 [5 4] に記載の方法。

[5 6]

前記予防が造血幹細胞輸注時に持続した 4 7 遮断をもたらす、上記 [5 4] に記載の方法。

[5 7]

タクロリムスが前記ヒト患者に共投与される、上記 [5 4] または [5 5] に記載の方法。

[5 8]

メトトレキサートが前記ヒト患者に共投与される、上記 [5 4] ~ [5 7] のいずれかに記載の方法。

[5 9]

前記ヒト化抗体が前記患者に約 30 分にわたって投与される、上記 [5 4] ~ [5 8] のいずれかに記載の方法。

[6 0]

前記ヒト化抗体が凍結乾燥製剤から再構成される、上記 [5 4] ~ [5 9] のいずれかに記載の方法。

[6 1]

さらに前記ヒト化抗体が安定した液体製剤を含むように再構成される、上記 [6 0] に記載の方法。

[6 2]

前記ヒト化抗体が配列番号 1 のアミノ酸 20 ~ 140 の重鎖可変領域配列を有する、上記 [5 4] ~ [6 1] のいずれかに記載の方法。

[6 3]

前記ヒト化抗体が配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 131 の軽鎖可変領域配列を有する、上記 [5 4] ~ [6 2] のいずれかに記載の方法。

[6 4]

前記ヒト化抗体が配列番号 1 のアミノ酸 20 ~ 470 を含む重鎖及び配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 238 を含む軽鎖を有する、上記 [6 2] または [6 3] に記載の方法。

[6 5]

前記ヒト化抗体がペドリスマブである、上記 [5 4] ~ [6 4] のいずれかに記載の方法。

[6 6]

がんまたは非悪性血液疾患、免疫疾患あるいは自己免疫疾患を患っている患者を処置するための方法であって、

a . 造血幹細胞移植患者の免疫系の前処置のステップと、

b . ヒト 4 7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体の投与のステップと、

c . 少なくとも 12 時間の待機のステップと、

d . 同種造血幹細胞の投与のステップと、

e . 13 日の待機後、ヒト 4 7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体の第 2 の投与のステップと、

f . 4 週間の待機後、ヒト 4 7 インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化抗体の第 3 の投与のステップと、
を含む、前記方法。

[6 7]

さらに、タクロリムスを前記患者へ投与することを含む、上記 [6 6] に記載の方法。

[6 8]

さらに、メトトレキサートを前記患者へ投与することを含む、上記 [6 6] または [6 7] に記載の方法。

[6 9]

前記免疫系の前記前処置が骨髄破壊的前処置または用量減量前処置である、上記 [6 6] ~ [6 8] のいずれかに記載の方法。

[7 0]

前記患者がステージ 3、またはステージ 4 の腸管 G v H D を含まない有害事象を有する、上記 [6 6] ~ [6 9] のいずれかに記載の方法。

[7 1]

前記患者がグレード I I I またはグレード I V の G v H D を含まない有害事象を有する

、上記 [6 6] ~ [6 9] のいずれかに記載の方法。

[7 2]

前記患者が白血病またはリンパ腫を有する、上記 [6 6] ~ [6 9] のいずれかに記載の方法。

[7 3]

前記同種造血幹細胞が末梢血液からのものである、上記 [6 6] ~ [6 9] のいずれかに記載の方法。

[7 4]

前記同種造血幹細胞がさらなる免疫抑制治療なしに生着する、上記 [6 6] ~ [6 9] のいずれかに記載の方法。

[7 5]

前記ヒト化抗体が、非ヒト由来の抗原結合領域及びヒト由来の抗体の少なくとも一部を含み、前記ヒト化抗体は前記 4 7 複合体に対する結合特異性を有し、前記抗原結合領域は下記の C D R :

軽鎖 :	C D R 1	配列番号 7
	C D R 2	配列番号 8 及び
	C D R 3	配列番号 9 ならびに
重鎖 :	C D R 1	配列番号 4
	C D R 2	配列番号 5 及び
	C D R 3	配列番号 6

を含む、上記 [6 6] ~ [6 9] のいずれかに記載の方法。

[7 6]

前記ヒト化抗体が凍結乾燥製剤から再構成される、上記 [7 5] に記載の方法。

[7 7]

前記ヒト化抗体が配列番号 1 のアミノ酸 2 0 ~ 1 4 0 の重鎖可変領域配列を有する、上記 [7 5] に記載の方法。

[7 8]

前記ヒト化抗体が配列番号 2 のアミノ酸 2 0 ~ 1 3 1 の軽鎖可変領域配列を有する、上記 [7 5] に記載の方法。

[7 9]

前記ヒト化抗体が配列番号 1 のアミノ酸 2 0 ~ 4 7 0 を含む重鎖及び配列番号 2 のアミノ酸 2 0 ~ 2 3 8 を含む軽鎖を有する、上記 [7 5] ~ [7 8] のいずれかに記載の方法

。

[8 0]

前記ヒト化抗体がペドリズマブである、上記 [7 5] ~ [7 8] のいずれかに記載の方法。