

(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2019-512493

(P2019-512493A)

(43) 公表日 令和1年5月16日(2019.5.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 Z N A N	4 B O 6 5
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 4
<b>A 6 1 K 31/519 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 5
<b>A 6 1 K 31/706 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/706	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 37/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/06	4 H O 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-548192 (P2018-548192)  
 (86) (22) 出願日 平成29年3月13日 (2017. 3. 13)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年10月10日 (2018. 10. 10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/022067  
 (87) 国際公開番号 W02017/160700  
 (87) 国際公開日 平成29年9月21日 (2017. 9. 21)  
 (31) 優先権主張番号 62/307, 896  
 (32) 優先日 平成28年3月14日 (2016. 3. 14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/420, 825  
 (32) 優先日 平成28年11月11日 (2016. 11. 11)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500287639  
 ミレニアム ファーマシューティカルズ,  
 インコーポレイテッド  
 MILLENNIUM PHARMACE  
 UTICALS, INC.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2  
 1 3 9, ケンブリッジ, ランズダウン  
 ストリート 4 0  
 (74) 代理人 100095832  
 弁理士 細田 芳徳  
 (72) 発明者 サックス, ジェシカ エイ.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2  
 4 9 2 ニーダム, ホーソーン アベニュー  
 1 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 移植片対宿主病の処置または予防の方法

(57) 【要約】

ヒト患者において G v H D を処置または予防する方法であって、G v H D を患っている  
 または G v H D を患うリスクのある患者へ、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ことを含む方法。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヒトにおける移植片対宿主病 ( G v H D ) を処置するための方法であって、それを必要とするヒトにヒト 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 3 0 0 m g であるか、または a ) ~ d ) の各投与は 6 0 0 m g である、前記方法。

## 【請求項 2】

前記 G v H D が急性 G v H D である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記急性 G v H D がステロイド抵抗性急性 G v H D である、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記ヒトが B M T C T N 改変 I B M T 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 G v H D を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項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。

## 【請求項 6】

請求項 5 に記載の方法であって、それを必要とする前記ヒトが骨髄移植を有する、前記方法。

## 【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項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 ( E C O G ) パフォーマンス・ステータスの 0 ~ 3 を有する、前記方法。

## 【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項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・ゴルト推算に基づいた  $60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$  のクレアチニンクリアランスを有する、前記方法。

## 【請求項 9】

前記抗体が静脈内投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記抗体が輸注投与される、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

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

## 【請求項 12】

前記抗体が、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、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 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、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 14】

10

20

30

40

50

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、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

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、請求項1～12に記載の方法。

【請求項16】

前記抗体がヒト化抗体である、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記抗体がペドリズマブである、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

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： 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

を含み、

それによってGvHDの発生を低減する、前記方法。

【請求項19】

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、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

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、請求項18に記載の方法。

【請求項21】

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、請求項18に記載の方法。

【請求項22】

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

10

20

30

40

50

ら選択される基準の測定後、急性 G v H D を患うリスクがあると同定される、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記ヒト化抗体が、造血幹細胞輸注後に 1 5 日を超えて投与される、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 4】

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 ( 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： 10

a . 前記ヒト化抗体を 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 3 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 3 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 : 20

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。

【請求項 2 5】

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 4 7 アンタゴニストを投与することを含む、前記方法。 30

【請求項 2 6】

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、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記抗 4 7 アンタゴニストが前記輸注の前に投与される、請求項 2 5 または 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記抗 4 7 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、請求項 2 5 または 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】 40

前記抗 4 7 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、請求項 2 5 または 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記抗 4 7 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、請求項 2 5 または 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記抗 4 7 アンタゴニストが前記輸注後単回用量で 1 0 ~ 2 8 日間投与される、請求項 2 5 または 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 2】

抗 4 7 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、請求項 2 7 ま 50

たは 28 に記載の方法。

【請求項 33】

前記移植患者ががんを患っている、請求項 25 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記がんが血液のがんである、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

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、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記白血病が急性リンパ芽球性白血病 (ALL) または急性骨髄性白血病 (AML) である、請求項 35 に記載の方法。 10

【請求項 37】

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、請求項 25 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

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、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記抗 47 アンタゴニストが前記 47 インテグリン複合体に対する結合特異性を有する抗 47 抗体である、請求項 25 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 40】

前記抗 47 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 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、請求項 39 に記載の方法。 30

【請求項 41】

前記ヒト化抗体が凍結乾燥製剤から再構成される、請求項 40 に記載の前記方法。

【請求項 42】

前記ヒト化抗体が静脈内に投与される、請求項 39 または 40 に記載の方法。

【請求項 43】

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、請求項 40 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

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、請求項 40 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 45】

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、請求項 43 または 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記ヒト化抗体がベドリズマブである、請求項 40 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

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、請求項 25 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。 50

## 【請求項 48】

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、請求項 25 ~ 47 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 49】

さらに、インターロイキン 6 ( I L - 6 )、インターロイキン 17 ( I L - 17 )、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 20 ~ 100 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、請求項 48 に記載の方法。

10

## 【請求項 50】

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、請求項 25 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 51】

前記同種造血細胞が同種造血幹細胞である、請求項 25 ~ 50 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 52】

前記同種造血細胞が同種白血球細胞である、請求項 25 ~ 50 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 53】

前記同種白血球細胞が T リンパ球である、請求項 52 に記載の方法。

20

## 【請求項 54】

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 75 m g、300 m g、450 m g または 600 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 75 m g、300 m g、450 m g または 600 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 75 m g、300 m g、450 m g または 600 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；

30

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

40

を含む、前記方法。

## 【請求項 55】

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、請求項 54 に記載の方法。

## 【請求項 56】

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、請求項 54 に記載の方法。

## 【請求項 57】

50

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

【請求項 5 8】

メトトレキサートが前記ヒト患者に共投与される、請求項 5 4 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記ヒト化抗体が前記患者に約 3 0 分にわたって投与される、請求項 5 4 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記ヒト化抗体が凍結乾燥製剤から再構成される、請求項 5 4 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 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、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

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、請求項 5 4 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 3】

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、請求項 5 4 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

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、請求項 6 2 または 6 3 に記載の方法。

20

【請求項 6 5】

前記ヒト化抗体がベドリズムブである、請求項 5 4 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 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、

30

c . 少なくとも 1 2 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 . 1 3 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。

【請求項 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、請求項 6 6 に記載の方法。

40

【請求項 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、請求項 6 6 または 6 7 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 6 6 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 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、請求項 6 6 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

50

前記患者がグレードIIIまたはグレードIVのGVHDを含まない有害事象を有する、請求項66～69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項72】

前記患者が白血病またはリンパ腫を有する、請求項66～69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項73】

前記同種造血幹細胞が末梢血液からのものである、請求項66～69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項74】

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、請求項66～69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項75】

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、請求項66～69いずれか一項に記載の方法。

【請求項76】

前記ヒト化抗体が凍結乾燥製剤から再構成される、請求項75に記載の方法。

【請求項77】

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、請求項75に記載の方法。

【請求項78】

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、請求項75に記載の方法。

【請求項79】

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、請求項75～78のいずれか一項に記載の方法。

【請求項80】

前記ヒト化抗体がペドリズマブである、請求項75～78のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は2016年3月14日に出願された米国仮出願第62/307,896号、及び2016年11月11日に出願された米国仮出願第62/420,825号の利益を主張する。前記出願の全体を参照によって本明細書に援用する。

【背景技術】

【0002】

造血幹細胞移植のような同種造血細胞移植(allo-HSCT)は、悪性血液障害及び遺伝性血液疾患の処置に使用される重要な治療であるが、しかしその使用は移植片対宿主病(GVHD)の重大な合併症により制限されている。allo-HSCT後のGVHDは罹患及び死亡の主要な原因である。GVHDのリスクは様々であり、患者因子、ドナ

10

20

30

40

50

ー因子、ドナーとレシピエント間の組織適合性の程度、前処置レジメン、及び適用されるGvHD予防方法に依存する。allo-HSCTに対する患者の前処置は、ドナー造血細胞の生着を可能にし、化学療法または放射線照射を含み、移植の直前に行われる。前処置の目的は、造血幹細胞(HSC)の輸注に先立って患者の疾患根絶を助けることと、免疫反応を抑制することである。移植後の予後は、しばしば生命を脅かしかねない急性及び慢性の移植片対宿主病を含む。骨髓破壊的前処置の後に同種造血幹細胞を受けた患者において、グレード2~4の急性GvHDのリスクはおよそ40%~50%である。著しい全身免疫抑制なしにGvHDを低減することはallo-HSCT後の全体的治療成績を改善し得る。

#### 【0003】

GvHDは、ホスト抗原提示細胞(APC)上の組織適合抗原によるドナーの同種反応性リンパ球の活性化によって引き起こされる。腸内細菌叢及びエンドトキシンはAPC活性における重要な段階で影響を及ぼすとみなされており、このプロセスは、腸管関連リンパ組織(GALT)で起こる。臨床的には、T細胞除去方法や腸内除菌の使用を通してのGvHD低減が可能であり、これは、GvHDの発症に関するT細胞、及び消化管(GI)細菌叢の両者それぞれの役割を明らかに示している。臨床HSCTでは、ヒトリンパ球インテグリン47の発現は、急性皮膚GvHDを発症しているまたはGvHDを発症していない患者と比較して、移植後に急性腸管GvHDを発症している患者のナイーブ及びメモリーT細胞で顕著に多いと示されている。GALTへのT細胞移動及び47と粘膜アドレシン細胞接着分子-1(MAdCAM-1)の相互作用は、急性GvHDのマウスモデルにて研究されている。

#### 【0004】

GvHDのリスクは様々であり、患者因子、ドナー因子、ドナーとレシピエント間の組織適合性の程度、前処置レジメン、及びGvHD予防方法に依存する。骨髓破壊的前処置の後に非血縁ドナーから造血幹細胞を受け取った患者では、グレード2、3、または4の急性GvHDに対するリスクはおよそ40%~50%であった。急性GvHDを患う患者は、GvHDに対する免疫抑制療法に関連した感染症及び慢性GvHDの発症を含む有害事象のリスク増加を有する。GvHDと感染症に起因した死亡率の合計は、allo-HSCT後の患者において高く、原疾患による死亡に次ぐ2番目である。さらに、急性GvHDの初期治療後に応答を示さない患者に対する予後は不良である。

#### 【0005】

GvHD予防は、カルシニューリン阻害剤、メトトレキサート、及びin vivoまたはex vivoでのT細胞枯渇のような様々な方法を使用してallo-HSCTを罹っている全ての患者に適用されるが、GvHDの予防を行ってもなお、GvHDはallo-HSCTレシピエントの30%~50%において発症している(Gooley TA et al., N Engl J Med 2010; 363(22): 2091-101; McDonald GB et al., Blood 2015; 126(1): 113-20)。急性GvHD(グレードIIまたはより高いグレード)を有する患者に対する第一選択治療薬は、メチルプレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイドである。第一選択治療薬は、50%を超える患者において有効であるが、持続反応(28日目までの完全奏功[CR]が発症後6ヶ月の時点まで保持されているとして定義)は3分の1の患者においてのみ観察されている(Levine JE et al., Lancet Haematol 2015; 2(1)e21-e9)。ステロイドを用いた一次治療に反応を示さなかった患者では、急性GvHDは、主に感染症及び/または多臓器不全からの罹患率及び死亡率の高い割合と関連している(Martinez C et al., Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(5): 639-42; Xhaard A. et al., Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(5): 639-42)。これにも拘わらず、ステロイド抵抗性GvHDのための承認または定約された標準治療がなく、これにより生存率が限定された、大部分は治療不能な疾患のままであり、主な治療に対す

10

20

30

40

50

るアンメット・ニーズを示す。

【0006】

allo-HSCT後に起こる急性GVHDは、皮膚、肝臓、及び最も重症で生命を脅かすケースで、腸管に関わる。一般に急性皮膚GVHDは、通常有効である現存の治療を用いれば生命を脅かすことはなく、ステージ3または4の肝臓GVHDの発生率は約2%である(Gooley TA et al., N Engl J Med 2010; 363(22):2091-101)。一方、ステージ3または4の腸管GVHDの発症率は近年減少しているが、ほとんどの致死的なGVHDのケースは消化(GI)管に關与するように、多くの処置過程は不成功のままである(Gooley TA et al., N Engl J Med 2010; 363(22):2091-101)。下部腸管GVHDは、分泌性、高タンパク質の下痢(重症なケースで1日1.5リットルを超す)、消化管膨満による腹痛、小腸及び結腸の炎症、粘膜潰瘍、及び出血を示す。allo-HSCTを受けた患者の研究では、患者の7.9%が移植した後の発症の35日間の中央値において、ステージ3または4の腸管GVHDを発症させたと示した(Castilla-Llorente C et al., Bone Marrow Transplant 2014; 49(7):966-71)。これらの患者のうち、73%はステージ3または4の腸管GVHDの発症前または発症14日以内に副腎皮質ステロイド抵抗性を示した。死亡への重大なリスク要因は、副腎皮質ステロイド抵抗性、18歳超の年齢で、増加した血清ビリルビン、及び明らかなGI出血を含む。従って、急性GVHDの処置または予防のための薬剤及び方法に対する緊急のアンメット・メディカル・ニーズが依然として存在する。

10

20

【発明の概要】

【0007】

本発明は、ヒト 47インテグリンのアンタゴニストをそれを必要とする対象に投与することによって、移植片対宿主病を処置するまたは予防する方法に関する。

【0008】

本発明は、47インテグリンアンタゴニスト、例えばヒト化抗47抗体(例えばベドリズマブ)等の抗47抗体による移植片対宿主病(GVHD)の予防に関する。いくつかの実施形態において、患者は急性リンパ芽球性白血病(ALL)または急性骨髄性白血病(AML)を有する。

30

【0009】

GVHDは、allo-HSCTに罹っている患者において、罹患死亡の主要な原因である。GVHDに起因する著しい死亡率は、疾患、例えば悪性疾患、に対する潜在的根治療法としてのHSCTの使用を制限する。非再発死亡率(GVHDや感染症に起因する等の)を低減することは、allo-HSCT後の全生存率を改善し得る。ステロイド及び他の全身性免疫抑制薬(タクロリムス+短期メトトレキサート等の)が、GVHDの予防や処置に使用される、現行の標準治療(SOC)である。しかしながら、この標準治療は感染症のリスクを増加する恐れがあり、また、完全に効果的ではない。GVHD低減のための免疫抑制は、移植片対腫瘍(GvT)効果も減少させる可能性がある。従って、本発明に記載のように、全身免疫抑制なしにGVHDを低減することは、allo-HSCTにおける全体的治療成績を改善する潜在性と、この疾患から生命を延長及び/または救う可能性を有する。

40

【0010】

allo-HSCTに続いて、低レベルの47インテグリンを発現する造血幹細胞(HSC)接種材料内のナイーブT細胞は、宿主パイエル板(PP)または腸間膜リンパ節(MLN)へ循環し、そこで同種抗原のコンテキストで腸内微生物抗体に接触し且つ活性化される。これらの活性化されたエフェクターT細胞は、47インテグリンを上方制御し、次に47/MADCAM-1経路を介して腸粘膜にホーミングし、腸粘膜損傷を生成する。同種反応性エフェクターT細胞、腸内微生物、及び腸粘膜組織の相互作用は多数の炎症性メディエーターの放出を引き起し、正のフィードバックループを作り出す

50

。同種反応T細胞の増殖、微生物及び微生物刺激の移行を引き起す腸内バリアの崩壊、及び全身性サイトカインストームの組合せは、G v H Dのびまん性全身性症状につながる。

【0011】

何らの特定の理論に拘束されることを望むものではないが、G v H Dの予防において、本発明は、47/MADCAM-1経路を用いた阻害によってT細胞の二次リンパ器官、例えばPPまたはMLN、への最初の移動をブロックすると考えられる。このように、本発明は、急性G v H Dの進行を抑制及び/または予防する。いくつかの実施形態において、本発明は、現行の標準治療(SOC)と比較して、100日目における急性G v H Dの累積発現率及び重症度の50%の低減、及び1年以内の死亡率の25%低減を図を提供する。他の実施形態では、本発明は、6ヶ月後の無G v H D生存率を改善し、1年後の無G v H D及び無再発生存率を改善し、H S C T後6ヶ月時点での急性G v H Dの累積発現率及び重症度の改善、12ヶ月時点での免疫抑制を必要とする慢性G v H Dの累積発現率の改善、またはSOCと比較したG R F S(無G v H D及び無再発生存率)の改善を提供する。いくつかの実施形態において、抗47抗体のような、47インテグリンアンタゴニストの投与は、死亡リスクの5%、10%、15%、20%、25%、30%の低減、例えば急性G v H Dによる死亡リスクの40%~例えば35%または30%以下への低減をもたらす。

10

【0012】

一態様において、本発明は、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(allo-H S C T)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、

a. ヒト化抗体を75mg、300mg、450mgまたは600mgの初期投与量でallo-H S C Tの前日に点滴静注、

b. 続いてヒト化抗体の75mg、300mg、450mgまたは600mgの第2の投与を初期投与の約2週間後に点滴静注、

c. 続いてヒト化抗体の75mg、300mg、450mgまたは600mgの第3投与を初期投与の約6週間後に点滴静注、

に従って投与され、本投与レジメンがグレードI I G v H D、グレードI G v H DまたはG v H Dのない結果をもたらす、さらに、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、ヒト化抗体は47複合体に対する結合特異性を有し、抗原結合領域が配列番号7(C D R 1)、配列番号8(C D R 2)、及び配列番号9(C D R 3)の軽鎖C D Rと配列番号4(C D R 1)、配列番号5(C D R 2)、及び配列番号6(C D R 3)の重鎖C D Rを含む、方法に関する。

20

30

【0013】

別の態様において、本発明は、急性移植片対宿主病(G v H D)の発生を低減する方法であって、同種造血幹細胞移植(allo-H S C T)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、上記ヒト化抗体は患者に下記の投与レジメン：

a. ヒト化抗体を75mg、300mg、450mgまたは600mgの初期投与量でallo-H S C Tの前日に点滴静注、

b. 続いてヒト化抗体の300mgの第2の投与を初期投与の約2週間後に点滴静注、

c. 続いてヒト化抗体の300mgの第3投与を初期投与の約6週間後に点滴静注、

に従って投与され、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、ヒト化抗体は47複合体に対する結合特異性を有し、抗原結合領域が配列番号7(C D R 1)、配列番号8(C D R 2)、及び配列番号9(C D R 3)の軽鎖C D Rと配列番号4(C D R 1)、配列番号5(C D R 2)、及び配列番号6(C D R 3)の重鎖C D Rを含む、方法に関する。

40

【0014】

50

もう一つの態様において、本発明は、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、上記ヒト化抗体は患者に下記の投与レジメン：

- a . ヒト化抗体を 300 mg、450 mg または 600 mg の初期投与量で allo - H S C T の前日に点滴静注、
  - b . 続いてヒト化抗体の 300 mg の第 2 の投与を初期投与の約 2 週間後に点滴静注、
  - c . 続いてヒト化抗体の 300 mg の第 3 投与を初期投与の約 6 週間後に点滴静注、
- に従って投与され、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、ヒト化抗体は 4 7 複合体に対する結合特異性を有し、抗原結合領域が配列番号 7（CDR1）、配列番号 8（CDR2）、及び配列番号 9（CDR3）の軽鎖 CDR と配列番号 4（CDR1）、配列番号 5（CDR2）、及び配列番号 6（CDR3）の重鎖 CDR を含む、方法に関する。

#### 【0015】

いくつかの実施形態において、急性移植片対宿主病（GvHD）の重症度の低減は、修正された Glucksberg クライテリアによる、グレード I またはグレード II 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。いくつかの実施形態において、急性 GvHD の重症度の低減は、メトトレキサート及びカルシニユリン阻害薬単独を用いた処置と比較した、100 日目における急性 GvHD の累積発現率及びグレード II - IV またはグレード III - IV の急性 GvHD の重症度の 50% の低減である。いくつかの実施形態において、急性移植片対宿主病（GvHD）の重症度の低減は、メトトレキサート及びカルシニユ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。

#### 【0016】

いくつかの実施形態において、患者は、バイオマーカー、臨床的徴候及びステロイド使用に対する不応性からなる群から選択される基準の測定後に、急性 GvHD を患うリスクがあると同定される。

#### 【0017】

いくつかの実施形態において、ヒト化抗体は、造血幹細胞輸注後に 15 日超、16 日超、17 日超、20 日超、または 21 日を超えて投与される。

#### 【0018】

いくつかの実施形態において、急性 GvHD の発生の低減は、修正された Glucksberg クライテリアによる、グレード I またはグレード II 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 GvHD または GvHD のない状態をもたらす。他の実施形態では、急性 GvHD の発生の低減は、メトトレキサート及びカルシニユリン阻害薬単独を用いた処置と比較した、100 日目における急性 GvHD の累積発現率及び急性 GvHD の重症度グレード II - IV またはグレード III - IV の 50% の低減である。他の実施形態では、急性移植片対宿主病（GvHD）の発生の低減は、メトトレキサート及びカルシニユ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。

#### 【0019】

別の態様において、本発明は、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に罹っている患者を処置するための方法に関し、

- a . 造血幹細胞移植患者の免疫系の前処置、
- 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、
- c . 少なくとも 12 時間の待機、
- d . 同種造血幹細胞の投与、
- 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、及び

10

20

30

40

50

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、  
のステップを含む方法。

別の態様において、本発明は、がん患者において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 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、上記ヒト化抗体は患者に下記の投与レジメン：

- a. ヒト化抗体を 75 mg、300 mg、450 mg または 600 mg の初期投与量で allo-HSCT の前日に点滴静注、
- b. 続いてヒト化抗体の 300 mg の第2の投与を初期投与の約2週間後に点滴静注、
- c. 続いてヒト化抗体の 300 mg の第3投与を初期投与の約6週間後に点滴静注、

10

に従って投与され、さらにヒト化抗体は、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、ヒト化抗体は 4 7 複合体に対する結合特異性を有し、抗原結合領域が配列番号7 (CDR1)、配列番号8 (CDR2)、及び配列番号9 (CDR3) の軽鎖 CDR と配列番号4 (CDR1)、配列番号5 (CDR2)、及び配列番号6 (CDR3) の重鎖 CDR を含む、方法に関する。

ヒト化抗体は、配列番号1のアミノ酸20~140の重鎖可変領域配列を有し得る。

ヒト化抗体は、配列番号2のアミノ酸20~131の軽鎖可変領域配列を有し得る。

ヒト化抗体は、配列番号1のアミノ酸20~470を含む重鎖を有し、配列番号2のアミノ酸20~238を含む軽鎖を有し得る。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体はペドリズマブである。

20

#### 【0020】

さらなる態様において、本発明は、移植患者を処置する方法に関し、ここで移植患者は同種造血細胞の輸注のレシピエントであり、抗 4 7 アンタゴニストを投与することを含む。いくつかの実施形態において、4 7 インテグリンアンタゴニストは抗 4 7 抗体である。いくつかの実施形態において、抗 4 7 抗体はヒト化抗体である。いくつかの実施形態において、抗 4 7 アンタゴニストは、輸注後単回用量で10~28日間、14~30日間、15~32日間、または15~35日間投与される。

#### 【0021】

追加の態様において、本開示は、ヒトにおける移植片対宿主病 (GVHD) を処置する方法を提供し、それを必要とするヒトに、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む。一実施例において、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) 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、ここでa)~d)の各投与は300 mg であるか、a)~d)の各投与は600 mg である。いくつかの実施形態において、各用量300または600 mg の抗体をa)~d)においての5用量の受けた患者は、さらに各用量300 mg の抗体投与でa)~d)を繰り返し得る。

30

40

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0022】

【図1】図1は、-1日目~+50日目までの本試験デザインの概要を示す概略図である。allo-HSCTは0日目に行う。ペドリズマブは、allo-HSCTの前日(-1日目)、及びallo-HSCT後の+13日目と+42日目に投与される。

【図2】図2は、どのようにしてGALT及びMLNにおける4 7/MADCAM-1相互作用をブロックし、同種反応性メモリーT細胞の発生とそれに続くそれらの腸への進入を低減して、GVHDが起こるのを低減させるかを示す図である。

【図3】図3は、シミュレートされた及び観察された患者3名からのPKデータを示したグラフである。PKシミュレートデータはギザギザの線（シミュレートデータのパーセン

50

タイトル 2.5 及び 97.5) 間の領域によって示され、ドットを有しない黒い点線はシミュレートデータの中央値を表し(ポイント及び線は公称時間を用いてプロットされた個別の観察データである)及び水平な点線は 0.2 mcg/mL の LLOQ を表す。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明は、GVHDの予防を通して疾患を処置する方法に関する。本方法は、抗 47抗体等の 47インテグリンアンタゴニストを、同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)等の同種造血細胞移植を受けている患者へ投与することを含む。いくつかの実施形態において、患者の発症している疾患はがん、例えば血液のがん(白血病、リンパ腫、骨髄腫または骨髄異形成症候群等)である。他の実施形態では、患者の発症している疾患は、非悪性血液学的または免疫学的欠陥(骨髄不全症候群、異常ヘモグロビン症、またはSCID等)によって特徴づけられる。一態様において、移植患者は前処置され、例えば移植を受けるために体を準備するプロセスを経験する。いくつかの実施形態において、前処置は、骨髄破壊的な前処置(「骨髄前処置」)であるか、骨髄破壊的な前処置に使用されるより少ない薬剤、例えば、10%、20%、30%、40%、20~40%、30~50%または50%未満等の薬剤、が使用される用量減量前処置(RIC)である。いくつかの実施形態において、前処置は、例えばシクロホスファミド及び/またはブスルファン及び/またはフルダラピンにより、化学的に誘発されるか、例えば放射線全身照射により放射線的に誘発されるか、またはシクロホスファミドと放射線全身照射等の化学的処置と放射線処置の組合せによって誘発される。

10

20

【0024】

一態様において、患者、例えば移植患者は、例えば輸注で同種造血細胞へ投与される。いくつかの実施形態において、同種造血細胞は、同種造血幹細胞、すなわち、患者は同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)を受ける。いくつかの実施形態において、同種造血細胞は、同種白血球細胞である。いくつかの実施形態において、同種白血球細胞は、例えばTリンパ球であるリンパ球を含む。いくつかの実施形態において、同種白血球細胞は、キメラ抗原受容体を発現するリンパ球を含む。いくつかの実施形態において、同種白血球細胞は、ナチュラルキラー細胞を含む。いくつかの実施形態において、同種白血球細胞は、例えばCD8を発現するT細胞の細胞傷害性Tリンパ球を含む。いくつかの実施形態において、同種白血球細胞は、少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%がリンパ球からなるように選択される。いくつかの実施形態において、同種白血球細胞は、少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%がTリンパ球からなるように選択される。いくつかの実施形態において、同種造血細胞は、患者におけるそれらの挙動を制御するのに、この技術分野で公知の1つまたは複数の組換え修飾を有する。

30

【0025】

いくつかの実施形態において、抗 47抗体等の 47アンタゴニストは、移植片対宿主病(GVHD)を予防する。いくつかの実施形態において、抗 47抗体等の 47アンタゴニストは、予防移植片対腫瘍活性を予防しない。いくつかの実施形態において、移植細胞は、患者の組織への耐性を伴って生着する。いくつかの実施形態において、本発明は、allo-HSCTを受けている患者への抗 47抗体の投与による、移植片対宿主病(GVHD)の予防方法に関する。いくつかの実施形態において、47アンタゴニストは、同種造血幹細胞等の造血細胞を受ける前に患者へ投与され、さらに造血細胞生着の間に提供され、それによりGVHDを予防する。他の実施形態では、47アンタゴニストは、造血細胞の移植を受けてすぐ後、例えば最大7日間後、に患者へ投与される。いくつかの実施形態において、抗 47抗体は、例えばAct-1マウスモノクローナル抗体に対するエピトープ特異性を有するヒト化抗体の、ヒト化抗体である。いくつかの実施形態において、抗 47抗体は、ベドリズマブである。

40

【0026】

50

造血細胞、例えば幹細胞は、非自己ドナー（すなわち同種）の骨髄または血液から（例えば末梢血液または臍帯血）に由来し得る。いくつかの実施形態において、造血細胞、例えば幹細胞は、輸注の前に操作されたもの、例えば、抗体選別または他のメカニズムによって特定の細胞の富化または特定の細胞の枯渇がなされたもの、生体外での増殖がなされたものでも、または遺伝子編集または遺伝子治療を受けたものでもよい。輸注のために富化または枯渇がなされている造血細胞組成物の例としては、例えば負の選択、例えば赤血球から白血球の分離（例えば糖またはポリマーの高密度溶液（例えばFICOLL（登録商標）溶液（Amersham Biosciences division of GE healthcare, Piscataway, NJ）またはHISTOPAQUE（登録商標）-1077溶液、Sigma-Aldrich Biotechnology LP and Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO）を介した分画遠心分離）及び/または選択剤（例えば、直接分離法（例えば、細胞マーカーに結合する、例えばカラム（R&D Systems, Minneapolis, MN）に入れた、磁気ビーズ（例えばMiltenyi Biotec, Auburn, CAより入手）または他のビーズを含む、細胞の溶液への磁場の印可）または蛍光活性化細胞分取に用いる、CD19もしくはCD20等のB細胞マーカー、CD34、CD38、CD117、CD138、CD133、もしくはZAP70等の骨髄系前駆マーカー、またはCD2、CD3、CD4、CD5、もしくはCD8等のT細胞マーカーに結合する試薬）への細胞の結合による正の選択により収集可能な細胞を含む。一つの実施形態では、分画遠心分離は白血球を含む細胞層を分離する。

10

20

#### 【0027】

いくつかの実施形態において、患者はがんまたは非悪性疾患等の疾患を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）または急性骨髄性白血病（AML）を有する。いくつかの実施形態において、患者は、骨髄異形成のまたは骨髄増殖性の疾患を有する。いくつかの実施形態において、患者は、非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫等のリンパ腫を有する。いくつかの実施形態において、患者は、異常ヘモグロビン症等の非悪性血液学的疾患（例えば、鎌形赤血球症または地中海貧血症）、骨髄不全症候群（例えば再生不良性貧血、ファンコニ貧血、または他の骨髄不全症候群、重症複合型免疫不全症候群（SCID）等の免疫疾患、または糖尿病等の自己免疫疾患を有する。いくつかの実施形態において、患者は、硬化性胆管炎、硬変、または血色素症（例えば肝移植の場合）、うっ血性心疾患、拡張型冠動脈筋症、または重度冠動脈疾患（例えば心臓移植の場合）、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、または肺線維症（例えば肺移植の場合）、または糖尿病、多発性嚢胞腎疾患、全身性紅斑性狼瘡、または巣状分節性系球体硬化症（例えば腎臓移植の場合）等の臓器移植によって処置可能な障害を有する。いくつかの実施形態において、患者は、造血細胞移植の例で、例えば耐性誘導目的、及び例えば肝臓、心臓、肺または腎臓の移植等の実質的臓器移植のように2つの移植を受ける。もう一つの実施例では、患者は、allo-HSCTの第一と、ドナー白血球輸注（DLI）を介した同種T細胞への第2の2つの移植を受ける。この例では、両移植工程において急性GVHDの発症の可能性が存在し、従って、患者への抗47抗体等の47インテグリンアンタゴニストの投与が両移植に対して有益であり得る。

30

40

#### 【0028】

急性移植片対宿主病は、T細胞のようなアロ反応性免疫細胞による肝臓、皮膚（皮疹）、胃腸管、及び他の粘膜等の組織にダメージを与えることを特徴とする。いくつかの実施形態において、自己反応性免疫細胞は、急性移植片対宿主病を起こし得る。免疫細胞は造血細胞の輸注により反応性になり得、または患者、例えば移植患者、の組織におけるシグナルの認識をもって活性化され得る。シグナルは、アロ反応性造血細胞によって認識されるまたは前処置レジメンや腫瘍崩壊症候群から誘発され得る自己反応性免疫細胞、例えばGVH活性の結果、によって誘発される。GVHDの予防は、造血細胞、例えば造血幹細胞の輸注時に開始された持続的な47の遮断によって生じ得る。allo-HSCT

50

を受けている患者へのベドリズムブの予防投与は、GALT（例えばパイエル板）または腸間膜リンパ節及びGI粘膜へのアロ反応性T細胞の移動を予防し得、それにより急性GvHDの発症を防ぐ。持続的な4-7の遮断は、さらにGvHDを造血細胞生着の間、例えば自己反応性免疫細胞をブロックして、予防する。抗4-7抗体は、大多数の急性GvHDが起こる期間である、allo-HSCT後最初の100日間通して持続された受容体飽和を遂げるのに十分な用量で提供される。グレードIII-IVまたは指数C-Dの急性GvHDは、慢性GvHDの発症に対するリスク要因であり、よって、急性GvHDを予防できる治療は慢性GvHDの発症リスクを低減し得る。（Flowers M. E. D. et al. Blood 2011 Mar 17 117(11): 3214-19）。

10

## 【0029】

本発明の一態様は、GvHDの予防における使用のための4-7インテグリンアンタゴニスト（例えばベドリズムブ）に関する。健常者と異なり、前処置レジメン（例えばallo-HSCTのような造血細胞移植後の骨髄破壊的または用量減量前処置）を受けている患者は、移植後の期間、4-7インテグリン発現量の変動を伴ってT細胞集団を顕著に変化させると予想される。例えば、HSCTの生着は、生着HSCTの骨髄へホーミング及び成熟化、ならびにドナーリンパ球の第二次リンパ性器官及び他の組織へのホーミングを含み、生着が起こる間、感染症に対する患者の高い感受性を起こす。全身治療、例えばリンパ球の異常活性化を制御するのに使用される、免疫抑制剤（コルチコステロイド、シクロスポリン、メトトレキサート及びミコフェノール酸モフェチル等、ならびにアレムツズマブ、抗胸腺細胞グロブリン、またはリツキシマブのような抗体治療、及び抗TNF療法）の投与は、生着及び移植片または疾患（例えば、がんまたは非悪性血液学的障害）に対する応答に影響を与え得る。消化管選択的治療（抗4-7抗体等の）は、移植片のGVHD効果を潜在的に保持した状態のまま、アロ反応性腸特異的リンパ球の生成及びホーミングを減少する潜在性を提供する。

20

## 【0030】

本発明のもう一つの態様は、ステロイド抵抗性急性腸管GvHDなどのGvHD処置使用のための4-7インテグリンアンタゴニスト（例えばベドリズムブ）、及び4-7インテグリンアンタゴニスト（例えばベドリズムブ）をそれを必要とする対象へ投与することによる、ステロイド抵抗性急性腸管GvHDなどのGvHD処置の方法に関する。

30

## 【0031】

## 定義

用語「医薬製剤」は、抗4-7抗体等の4-7アンタゴニストを、抗体の生物活性が効果的となるような剤形で含み、その製剤が投与される患者に対して許容不可能な毒性である付加的な成分を含まない調製物を指す。

## 【0032】

細胞表面分子、「4-7インテグリン」または「4-7」は、 $\alpha_4$ 鎖（CD49D、ITGA4）及び $\beta_7$ 鎖（ITGB7）のヘテロ二量体である。各鎖は、代替のインテグリン鎖を用いてヘテロ二量体の形成が可能で、 $\alpha_4$ 、または $\beta_7$ を形成する。ヒト $\alpha_4$ 及び $\beta_7$ 遺伝子（GenBank（National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD）それぞれRefSeq受入番号NM\_000885及びNM\_000889）は、B及びTリンパ球、特にメモリーCD4+リンパ球、によって発現される。多くのインテグリンの典型として、4-7は静止状態または活性化状態のどちらにおいても存在することができる。4-7のためのリガンドは、血管細胞接着分子（VCAM）、フィブロネクチン及び粘膜アドレッシン（MAcCAM（例えばMAcCAM-1））を含む。

40

## 【0033】

「4-7アンタゴニスト」は、4-7インテグリンの機能を拮抗する、低減するまたは阻害する分子である。そのようなアンタゴニストは、4-7インテグリンとその1つまたは複数のリガンドとの相互作用を拮抗し得る。4-7アンタゴニストは、4

50

7インテグリンのヘテロ二量体のいずれかの鎖または両鎖を必要とする複合体に結合し得、あるいはM A d C A M等のリガンドに結合し得る。4 7アンタゴニストは、そのような結合機能を実施する抗 4 7インテグリン抗体や「抗 4 7抗体」等の抗体であり得る。いくつかの実施形態において、抗 4 7抗体等の 4 7アンタゴニストは、「 4 7複合体に対する結合特異性」を有し、 4 7には結合するが、 4 1、または E 7には結合しない。

#### 【0034】

本明細書での用語「抗体」または「抗体（複数可）」は、広義に使用され、特に、完全長抗体、抗体ペプチド（複数可）または免疫グロブリン（複数可）、モノクローナル抗体、キメラ抗体（霊長類化抗体を含む）、ポリクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体及びヒト以外の動物種からの抗体（例えばマウス、ヒツジ、ニワトリまたはヤギを含む）に形質導入されたヒト生殖細胞免疫グロブリン配列由来のヒト抗体、モノボディ及びダイアボディ等の組換え抗原結合形態、少なくとも2つの完全長抗体（例えば、各部分は異なる抗原またはエピトープに対する抗体の抗原結合領域を備える）から生成された多選択性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び前述のいずれかの個別の抗原結合フラグメント、例えば、d A b s、F v、s c F v、F a b、F ( a b ) ' <sub>2</sub>、F a b 'を含む、抗体またはそれが由来する抗体、を包含する。

10

#### 【0035】

用語「モノクローナル抗体」は、本明細書で使用される場合、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体（すなわち、集団を含む個別の抗体は同一及び/または同じエピトープを結合する）を指す。修飾語句「モノクローナル」は、その抗体の実質的に均一な集団から得られるかのような抗体の特徴を表し、また何らかの特別な方法による抗体の生産を必要とするとは解釈されない。

20

#### 【0036】

抗体の「抗原結合フラグメント」とは、好ましくは、抗 4 7抗体の少なくとも重鎖及び/または軽鎖の可変領域を含む。例えば、ベドリズマブの抗原結合フラグメントは、配列番号：2のヒト化軽鎖配列のアミノ酸残基20～131及び配列番号：1のヒト化重鎖配列のアミノ酸残基20～140を含むことができる。このような抗原結合フラグメントの例としては、F a bフラグメント、F a b 'フラグメント、F vフラグメント、s c F v及びF ( a b ' ) <sub>2</sub>フラグメントが挙げられる。抗体の抗原結合性フラグメントは、酵素的切断によってまたは組換え技術によって生産することができる。例えば、パバインまたはペプシン切断は、それぞれ、F a bまたはF ( a b ' ) <sub>2</sub>フラグメントを生成するのに使用することができる。抗体はまた、1つまたは複数の終止コドンが天然の終止部位の上流に導入される抗体遺伝子を用いる種々な切断型で産生することができる。例えば、重鎖のC H 1ドメイン及びヒンジ領域をコードするD N A配列を含むようにF ( a b ' ) <sub>2</sub>フラグメントの重鎖部分をコードする組換え構築物を設計することができる。一態様において、抗原結合フラグメントは、 4 7インテグリンとそのリガンド（例えば、粘膜アドレッシンM A d C A M（例えばM A d C A M - 1）、フィブロネクチン）の1つまたは複数との結合を阻害する。

30

#### 【0037】

「治療用モノクローナル抗体」は、ヒト対象の治療のために使用される抗体である。本明細書において開示される治療用モノクローナル抗体は、抗 4 7抗体を含む。抗体「エフェクター機能」は、このような抗体のF c領域（天然配列のF c領域またはアミノ酸配列バリエーションF c領域）に起因する生体活性を指す。抗体エフェクター機能の例としては、C 1 q結合、補体依存性細胞傷害、F c受容体結合；抗体依存性細胞傷害作用（A D C C）、食作用、細胞表面受容体の下方制御（例えばB細胞受容体（B C R））、等が挙げられる。対象の分子のA D C C活性を評価するのに、米国特許第5, 500, 362号、又は同第5, 821, 337号に記載のようなi n v i t r o A D C Cアッセイが行われ得る。

40

#### 【0038】

50

完全長抗体は、それらの重鎖の定常ドメインでのアミノ酸配列に応じて、異なる「クラス」に分類することができる。完全長抗体の5つの主要なクラス：I g A、I g D、I g E、I g G、及びI g Mがあり、これらのいくつかのは、「サブクラス」（アイソタイプ）、例えばI g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A、及びI g A 2にさらに分けられ得る。異なるクラスの抗体に対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、  
、及び $\mu$ と呼ばれる。異なるクラスの抗体のサブユニット構造及び三次元立体配置はよく知られている。

いずれの脊椎動物種からの抗体の「軽鎖」もそれらの定常ドメインのアミノ酸配列を基にして、カッパ（ $\kappa$ ）及びラムダ（ $\lambda$ ）と呼ばれる、2つの明らかに異なるタイプのうちの1つに分類することができる。

#### 【0039】

本明細書で使用される用語「超可変領域」は、抗原結合を担う抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は、概して「相補性決定領域または「CDR」（例えば軽鎖可変ドメインの残基24～34（L1）、50～56（L2）及び89～97（L3）ならびに重鎖可変ドメインの31～35（H1）、50～65（H2）及び95～102（H3）；Kabat et al., sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)からのアミノ酸残基、及び/または「超可変ループ」（例えば軽鎖可変ドメインの残基26～32（L1）、50～52（L2）及び91～96（L3）ならびに重鎖可変ドメインの26～32（H1）、53～55（H2）及び96～101（H3）；Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901～917（1987）からのこれらの残基を含む。「フレームワーク領域」または「FR」残基は、本明細書で定義されるように超可変領域残基以外の、それらの可変ドメイン残基である。超可変領域またはそのCDRは、1つの抗体鎖から他方へあるいは他のタンパク質へ移すことによって、その結果得られる（複合）抗体または結合タンパク質へ抗原結合特異性を付与することができる。

#### 【0040】

非ヒト（例えばげっ歯類）抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト抗体に由来する配列が最小限しか含まれていないキメラ抗体である。多くの場合、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域の残基が、望ましい特異性、親和性、及び容量を有するマウス、ラット、ウサギまたはヒト以外の霊長類等のヒトでない種の超可変領域（ドナー抗体）の残基により置換されるヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。いくつかの例では、ヒト抗体のフレームワーク領域（FR）の残基は、対応する非ヒトの残基によって置換される。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体に見出されない残基を含み得る。これらの修飾は、抗体の能力をさらに洗練するためになされる。より詳細は、Jones et al., Nature 321:522～525（1986）；Riechmann et al., Nature 332:323～329（1988）；及びPresta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596（1992）を参照。

#### 【0041】

「親和性成熟」抗体は、1つまたは複数の超可変領域において1つまたは複数の改変を有し、それらの改変（複数可）を持たない親抗体と比較して、抗原に対する抗体の親和性における改善をもたらす。一態様において、親和性成熟抗体は、標的抗原に対してナノモルさらにはピコモル親和性を有し得る。親和性成熟抗体は、この技術分野で公知の手順で生産される。Marks et al., Bio/Technology 10:779-783（1992）はVH及びVLドメインシャッフリングについて記載している。CDR及び/またはフレームワーク残基のランダム突然変異は、Barbas et al., Proc Nat. Acad. Sci, USA 91:3809～3813（1994）；Schier et al., Gene 169:147-155（1995）；

10

20

30

40

50

Yelton et al., J. Immunol. 155:1994-2004 (1995); Jackson et al., J. Immunol. 154(7):3310-9 (1995); 及び Hawkins et al., J. Mol. Biol. 226:889~896 (1992) によって記載されている。

【0042】

「単離」抗体は、その天然の環境の要素から、同定され、分離され、及び/または回収された抗体である。特定の実施形態では、単離抗体は(1)ローリー方法で測定した場合、タンパク質の95重量%超まで、あるいは99重量%以上まで精製されているか、(2)スピンカップ配列決定装置を使用してN末端または内部アミノ酸配列の少なくとも15残基を得るのに十分な程度まで精製されているか、(3)クーマシーブルー、または銀染色液を使用して還元または非還元条件下のSDS-PAGEにより均質になるまで精製されている。単離抗体は、その抗体の天然の環境の少なくとも1つの要素が存在しないため、組換え細胞中の*in situ*の抗体を含む。しかしながら、通常、単離抗体は少なくとも1つの精製ステップによって作製される。

10

【0043】

「がん」または「腫瘍」は、初発腫瘍及びあらゆる転移等の、患者内の悪性のまたは腫瘍性の成長を含むことを意図する。がんは、血液系のまたは固形腫瘍タイプのがんであってよい。血液系腫瘍は、例えば骨髄腫(例えば多発性骨髄腫)、白血病(例えばワルデンストレーム症候群、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、顆粒球性白血病、単核球白血病、急性リンパ性白血病、他の白血病)、リンパ腫(例えば、びまん性大細胞型リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、形質細胞腫、または細網肉腫等のB細胞リンパ腫)を含む血液学的起源の腫瘍、及び骨髄異形成症候群、血小板血症、真性多血症、または骨髄線維症等の骨髄増殖性腫瘍を含む。固形腫瘍は、器官に生じ得、皮膚、肺、脳、乳房、前立腺、卵巣、結腸、腎臓、膵臓、肝臓、食道、胃、腸、膀胱、子宮、頸部、睾丸、副腎、等に生じるような癌を含む。本明細書で使用される場合、腫瘍細胞を含むがん細胞は、異常な(増大された)速度で分裂する細胞、ならびにそれら成長の制御または生存が、がん細胞が発生または存在している同じ組織の細胞に対するものと異なる細胞を指す。がん細胞は、がん腫、肉腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫の細胞、及び神経膠腫、髄膜腫、髄芽腫、シュワン腫またはエプディモーマを含む神経系の腫瘍を含むがこれらに限定されるものではない。

20

30

【0044】

「処置」は、治療用処置を指す。処置を必要とする対象は、既に疾患に罹っている対象を含む。それゆえ、本明細書において、処置される患者(例えばヒト)とは、がんまたは非悪性血液学的疾患等の疾患に罹っている、または前処置レジメンに苦しんでいると診断された患者であり得る。代替として、患者は、GvHDを有さないが、しかし移植患者、例えば同種造血細胞移植のために前処置を受けている患者、allo-HSCT等の同種造血細胞移植を行う候補者または患者、または最近(例えば前5ヶ月以内)allo-HSCT等の同種造血細胞移植を行った者であり得る。さらに、または代替的に、患者は、例えばallo-HSCT後に、ドナー白血球輸注(DLI)を介して同種T細胞を受けようとする計画のある者でもよい。代替として、allo-HSCTを受けた患者は急性GvHDに罹り得、またはGvHDの治療のための副腎皮質ステロイドを受け得る。allo-HSCT後の、例えば、GvHDの症状を呈した後の処置は、症状を緩和し、得及びより長い生存期間を提供し得る。

40

【0045】

疾患、例えば、がんまたはGvHDは、病態の少なくとも1つの症状(応答/不応答、または当該技術分野及び本明細書に記載の公知の指標によって決定されるように)が緩和、終結、遅延、最小化、または予防される場合「抑制」または「処置」される。用語「患者」及び「対象」は、本明細書中において互換的に使用される。

【0046】

「予防」は、有害事象の非存在またはその重症度の低減をもたらす処置を指す。患者群

50

では、処置がたいていある程度の割合の有害事象、または、ある程度の割合の重度の有害事象を生じさせ、しかし代わりに予防の目的で投与されて、より低い割合の有害事象（すなわち、リスクの低下または低減）またはより低い割合の重度有害事象（すなわち、有害事象が重度であるリスクの低下または低減）をもたらす。

【0047】

骨髓破壊または用量減量前処置を行い及び同種造血幹細胞移植を受けている等の同種造血幹細胞移植患者のコンテキストでは、移植片対宿主病の有害事象は、少なくとも25%のリスク、30%～60%のリスク、35%～55%のリスク、40%～50%のリスク、または45%～65%のリスクを有し、そして全ての有害事象から引き起こされる重度な処置に関連した致死率が30%～50%となり得る。有害なGVHDの予防、または高いグレード（例えばグレードIIIまたはIVあるいは指標CまたはD）GVHDの予防は、有害事象リスクの割合を低減またはGVHDが移植患者の致死率に関する処置につながるリスクの割合を低減し得る。いくつかの実施形態において、4-7アンタゴニスト、例えば抗4-7抗体の投与は、患者におけるGVHDを予防する。他の実施形態では、4-7アンタゴニスト、例えば抗4-7抗体の投与は、患者におけるGVHDの腸の症状を予防する。いくつかの実施形態において、4-7アンタゴニスト、例えば抗4-7抗体の投与は、患者におけるGVHDの腸の症状を予防するが、皮膚または肝臓におけるGVHDの1つまたは複数の症状は予防しない。いくつかの実施形態において、4-7アンタゴニスト、例えば抗4-7抗体の投与は、患者における免疫抑制治療の使用を低減する。いくつかの実施形態において、allo-HSCTを受けている患者への4-7アンタゴニスト、例えば抗4-7抗体の投与は、幹細胞を生着させる。いくつかの実施形態において、allo-HSCTを受けている患者への4-7アンタゴニスト、例えば抗4-7抗体の投与は、幹細胞を生着させ、移植片対腫瘍（GVT）効果を生じさせる。

10

20

30

【0048】

抗4-7抗体は、実質的に純粋であり、及び望ましくは実質的に均一（すなわち、夾雑タンパク質を含まない、等）である。「実質的に純粋」な抗体とは、組成物内のタンパク質の総重量に基づいて、抗体を少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%または97重量%含む組成物を意味する。「実質的に均一」な抗体とは、タンパク質の総重量に基づいて少なくともタンパク質の約99重量%が特異抗体（例えば抗4-7抗体）であるタンパク質を含む組成物を意味する。

【0049】

抗4-7抗体、ベドリズマブ、4-7インテグリンに対する結合特異性を有するヒト化モノクローナル抗体は、既に中等度から重度に活性の潰瘍性大腸炎（UC）やクローン病（CD）を有する患者の処置に関して適応されている。ベドリズマブは、GVHDの予防にも使用され得る。ベドリズマブは、新規の腸管選択的作用機序を有する。細胞表面に発現した4-7への結合により、ベドリズマブは4-7アンタゴニストとなり、腸管ホーミングメモリーTリンパ球のサブセットが内皮細胞上に発現する粘膜アドレッシン細胞接着分子-1（MAdCAM-1）と相互作用するのをブロックする。

40

【0050】

抗薬物抗体の存在、性別、体の大きさ、免疫抑制剤の併用、疾患のタイプ、アルブミン濃度、及び全身性炎症の程度を含む、いくつかの要因は、促進された抗体のクリアランスに関連する。さらに、薬物の用量とは対照的に、有効性と暴露間の一定の関連性は、これらの薬剤の多くに対して観察されており、例えばより高いトラフ薬物濃度がより強力な有効性に関連するとされている。薬物クリアランスにおける違いは、この観察に対して重要な説明であり得る。例えば、がん患者は腫瘍の免疫抑制処置や感染症のための処置を行う。それゆえ、移植患者における治療用抗体のクリアランス決定因子を理解することは、薬物レジメンの最適化につながり得る。

【0051】

これまでの研究では、健康なボランティアへ0.2～10mg/kgの用量範囲（静脈

50

内〔IV〕輸注で)に対して、ベドリズムブの単回投与時の薬物動態、薬力学(4,7受容体飽和)、安全性、及び耐受性が調査された(未発表データ)。ピークの濃度に達した後、ベドリズムブの血清濃度は、概ね二次指数関数的に、約1~10ng/mLに達する濃度まで低下した。これ以降、濃度は非線形的な低下を見せた。ベドリズムブの反復投与時の薬物動態及び薬力学は、CDを有する患者における0.5及び2mg/kgのIV輸注ならびにUC患者における2、6、及び10mg/kgの輸注後に調査された。ベドリズムブの薬物動態は、UC患者における2~10mg/kgの用量範囲のIV輸注後、概して線形であった。反復投与の後、ベドリズムブの初期投与に続いて急速及び完全に近い4,7受容体飽和が達成された。

#### 【0052】

CD患者におけるベドリズムブ誘導及び維持療法の有効性及び安全性は、GEMINI 2(ClinicalTrials.gov番号、NCT00783692)試験及びGEMINI 3(ClinicalTrials.gov番号、NCT01224171)試験で実証された。誘導及び維持療法に対するCD患者においてのベドリズムブの暴露反応(有効性)の関係は他に示されている。

#### 【0053】

本発明は、GvHDまたは例えばallo-HSCTを受けている同種造血細胞移植患者(例えばヒト患者)のGvHD関連有害事象を予防することによって、患者における疾患を処置する方法に関する。ヒト患者は、成人(例えば18歳またはそれ以上)、若年成人、または小児であり得る。抗4,7抗体を含む医薬組成物は、本明細書に記載されるように移植患者、がん患者、非悪性血液学的疾患患者を処置するためにまたはそれらに罹っている対象のGvHDを予防するために使用することができる。

#### 【0054】

急性GvHDの重症度は改変Glucksberg基準(表2)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)指数表3)に従って測定された。GvHDの臨床ステージ及びグレードは、表1に示されるように分類される。

#### 【表1】

表1：急性移植片対宿主病臨床ステージ

ステージ	皮膚	肝臓 ビリルビン： SI単位 (標準単位)	腸管 下痢/日
1	体表面(a)の<25%の 斑状丘疹状皮疹	34-50 µmol/L (2-3 mg/dL)	>500 mL 下痢/日
2	体表面の25%-50%の 斑状丘疹状皮疹	51-102 µmol/L (3.1-6 mg/dL)	>1000 mL 下痢/日
3	体表面の>50%の皮疹	103-225 µmol/L (6.1-15 mg/dL)	>1500 mL 下痢/日
4	水疱形成を伴う 全身性紅皮症	>255 µmol/L (>15 mg/dL)	イレウスを伴うまたは伴わない 重度の腹痛

10

20

30

40

【表 2】

表 2：急性移植片対宿主病グレード（改変 G l u c k s b e r g 基準による）

グレード	皮膚	肝臓	腸管
I	ステージ 1-2	なし	なし
II	ステージ 3 または →	ステージ 1 または →	ステージ 1
III	-	ステージ 2-3 または →	ステージ 2-4
IV	ステージ 4 または →	ステージ 4	-

10

【表 3 - 1】

表 3：急性移植片対宿主病のための国際骨髓移植登録データベース（I B M T R）重症度指数基準

【表 3 - 2】

	皮膚		肝臓		腸管	
指標	ステージ (最大)	皮疹の広がり	ステージ (最大)	総ビリルビン (μmol/L)	ステージ (最大)	下痢の容量 (mL/日)
A	1	<25%	0	<34	0	<500
B	2	25-50% または	1-2	34-102	または 1-2	550-1500
C	3	>50% または	3	103-255	または 3	>1500
D	4	水疱 または	4	>255	または 4	重度の疼痛及びイレウス

20

【0055】

30

同種造血細胞（例えば a l l o - H S C）は、例えば抗 4 7 抗体のような 4 7 アンタゴニスト投与の後、G v H D 無し、皮膚 G v H D のみ、肝臓 G v H D のみ、皮膚及び肝臓 G v H D のみ、腸管 G v H D が無く皮膚または肝臓 G v H D のみ、グレード I V の G v H D 無し、グレード I I I 及び I V G v H D 無し、ステージ 1 またはステージ 2 腸管 G v H D のみならびにステージ 2 ~ 3 皮膚及び / もしくは肝臓 G v H D のみ、グレード I ~ I I G v H D のみ、または G v H D 無しもしくは皮膚 G v H D のみ、指数 A の G v H D のみ、指数 A または B の G v H D のみ、指数 C または D の G v H D 無し、または G V T を含む前記のいずれかによって生着され得る。

【0056】

40

急性 G v H D の発症を予防することは、G A L T、腸間膜リンパ節及び / または G I 粘膜へのアロ反応性 T 細胞移動の減少またはブロックをもたらす。G v H D（例えば急性 G v H D）の予防は、同種造血細胞移植（例えば a l l o - H S C T）後、約 50 日目、約 75 日目、約 90 日目、約 100 日目、約 110 日目、約 120 日目、約 150 日目、または約 180 日目に、患者が急性 G v H D の兆候を示さなければ、成功とみなしてよい。いくつかの実施形態において、同種造血細胞移植（例えば a l l o - H S C T）を受けている患者は、免疫抑制治療のさらなる投与を受けない、例えば前処置後または初期移植期間後（例えば直前及び / または直後）、例えば同種造血細胞移植後 0 ~ 1 週間、0 ~ 2 週間、0 ~ 3 週間または 0 ~ 4 週間、免疫抑制治療のさらなる投与を受けない、ことを含むレジメンで処置される。

【0057】

50

寛解は、従来の世界保健機構（WHO）基準により以下のように定義されている：芽球細胞が5%未満、血球数回復、及び骨髄外疾患のエビデンス無し。急性及び/または慢性GvHDの寛解は、allo-HSCT後約4、約5、約6、約9、または約12月間持続し得る。

【0058】

GvHD再発または無増悪生存期間（GRFS）は、グレード3～4急性GvHD、全身免疫抑制剤を必要とする慢性GvHD、疾患の再発または進行または何らかの原因による死亡と定義される。

【0059】

生着は、移植された造血細胞が患者に定植するまたは患者の組織環境に適応、例えば増殖する、分化する、及び血液系細胞由来の機能特性の実施が開始するまたは成熟のシグナルにより成長するようにプログラムされる、プロセスである。allo-HSCTの生着は、好中球及び血小板等の血液成分を定量化することによって測定される。生着の時間は、造血幹細胞源によって変わり、例えば末梢血液幹細胞よりも臍帯血幹細胞の方が長い。好中球生着（好中球絶対数の回復[ANC]）は、ANCが3日間連続して500/mm<sup>3</sup>超または1日で>2000/mm<sup>3</sup>超として定義される。3日間の最初の日、好中球生着の日と考えられる。

10

【0060】

末梢血液のリンパ球上の4-7発現平均値は、同種造血細胞移植患者（例えば骨髄破壊的allo-HSCT集団）において、抗4-7抗体（例えばペドリズマブ）投与の前後に行われるMadCAM-1-Fc結合阻害アッセイによって測定され得る。

20

【0061】

非限定的にインターロイキン6（IL-6）、インターロイキン17（IL-17）、及び腫瘍形成抑制因子2（ST2）を含む血液つまり血清のバイオマーカー、及び/または、非限定的にCD8+、CD38+、CD8+brightエフェクターメモリーT細胞、及びCD4+メモリーT細胞を含む細胞バイオマーカーの変化は、急性GvHDの発症または重症度の予想要因であり得る。allo-HSCT後1つまたは複数のそのようなマーカーの増加を検出することは、急性GvHDの発症を示し得る。バイオマーカーの検出は、バイオマーカーの免疫検出、例えばバイオマーカーを発現している血液細胞等の細胞への抗体結合及びその抗体結合量の測定（例えばフローサイトメトリーによる）または血清における可溶性バイオマーカーへの抗体結合及びその抗体結合量の測定（例えばELISAによる）により達成され得る。対照または移植の早い段階もしくは移植の前に得たサンプル、または一定の基準のバイオマーカー量（例えば非移植対象集団におけるバイオマーカー量）との比較は、バイオマーカーの量が変化（例えば増加）したか否かの指標を提供し得る。いくつかの実施形態において、同種造血細胞移植（例えばallo-HSCT）を受けている患者への抗4-7抗体等の4-7アンタゴニストの投与は、1つまたは複数のこれらのバイオマーカーにおける変化または増加を予防する。

30

【0062】

患者は、抗4-7抗体等の4-7アンタゴニストを標的とした抗体に対して陽性であるか、例えば、ベースライン時、allo-HSCT後20日目、及び100日目等の様々な時点で、抗ペドリズマブ抗体に対して陽性であるか、を確認するためにテストされ得る。

40

【0063】

患者は、全身免疫抑制を必要とするGvHDの発症に対してテストされ得る。

【0064】

抗4-7抗体等の4-7アンタゴニストは、4-7インテグリンがそのリガンドに結合するのを阻害するのに有効な量で投与される。治療に関しては、有効量は、所望の予防効果（例えばGALT、腸間膜リンパ節及びまたはGI粘膜へのアロ反応性T細胞の移動を低減するまたは除く、ならびにGvHDの発生率または重症度を低減する）を達成するのに十分なものである。有効量の抗4-7抗体、例えば飽和（例えば4-7イン

50

テグリンの中和)を維持するのに十分に有効な力価は、造血幹細胞輸注時の持続的な 4  
7遮断をもたらすことができる。抗 4 7抗体等の 4 7アンタゴニストは、単位  
用量または反復投与で投与され得る。用量は、当該技術分野で公知の方法によって決定で  
き、例えば、個々の年齢、感受性、耐性及び総合的健康状態に左右され得る。投与様式の  
例としては、経鼻または吸入あるいは経皮投与等の局所経路、栄養管または坐薬を介して  
等の経腸経路、及び静脈内、筋肉内、皮下、動脈内、腹腔内、または硝子体内投与等の非  
経口経路が挙げられる。抗体に適した用量は、1回の処置において体重1kgあたり約0  
.1mg~約10.0mg、例えば約2mg/kg~約7mg/kg、約3mg/kg~  
約6mg/kg、または約3.5~約5mg/kgであることができる。特定の実施形態  
では、投与される用量は、約0.3mg/kg、約0.5mg/kg、約1mg/kg、 10  
約2mg/kg、約3mg/kg、約4mg/kg、約5mg/kg、約6mg/kg、  
約7mg/kg、約8mg/kg、約9mg/kg、または約10mg/kgである。い  
くつかの実施形態において、ベドリズマブは、50mg、75mg、100mg、300  
mg、450mg、500mgまたは600mgの用量で投与される。いくつかの実施形  
態において、ベドリズマブは、108mg、90~120mg、216mg、160mg  
、165mg、155~180mg、170mgまたは180mgの用量で投与される。  
いくつかの実施形態において、ベドリズマブは、180~250mg、300~350m  
g、または300~500mgの用量で投与される。

#### 【0065】

凍結乾燥固体として保存された抗 4 7抗体等の 4 7アンタゴニストの場合にお  
いて、抗体は、投与の前に注射用水等の溶液に再構成される。輸注投与のために調製する  
場合、抗 4 7抗体の最終剤形(例えば再構成された抗体の希釈後(例えば生理食塩水  
、リンゲル溶液または5%のデキストロス溶液注入システムで))は、約0.5mg/  
ml~約5mg/mlであることができる。最終剤形は、約0.3mg/ml~約3.0  
mg/ml、約1.0mg/ml~約1.4mg/ml、約1.0mg/ml~約1.3  
mg/ml、約1.0mg/ml~約1.2mg/ml、約1.0~約1.1mg/ml  
、約1.1mg/ml~約1.4mg/ml、約1.1mg/ml~約1.3mg/ml  
、約1.1mg/ml~約1.2mg/ml、約1.2mg/ml~約1.4mg/ml  
、約1.2mg/ml~約1.3mg/ml、または約1.3mg/ml~約1.4mg  
/mlの濃度であり得る。最終剤形は、約0.6mg/ml、0.8mg/ml、1.0 30  
mg/ml、1.1mg/ml、約1.2mg/ml、約1.3mg/ml、約1.4m  
g/ml、約1.5mg/ml、約1.6mg/ml、約1.8mg/mlまたは約2.  
0mg/mlの濃度であり得る。一つの実施形態では、総用量は、75mgである。一つ  
の実施形態では、総用量は、150mg、225mg、375mgまたは525mgであ  
る。他の実施形態では、総用量は、300mgである。一つの実施形態では、総用量は、  
450mgである。一つの実施形態では、総用量は、600mgである。抗 4 7抗体  
の用量は、投与のために250mlの生理食塩水、リンゲル溶液または5%デキストロ  
ス溶液に希釈され得る。

#### 【0066】

用量は、患者へ約20分、約25分、約30分、約35分、または約40分にわたって 40  
投与することができる。

#### 【0067】

投与レジメンは、GvHDの予防あるいは患者の発症しているGvHDの重度なグレー  
ドのリスクならびにグレードIIIまたはIV、指数Cまたは指数D等の指数レベルの低  
減をもたらすように最適化することができる。いくつかの実施形態において、投与レジメ  
ンは、処置を受ける患者の脳脊髄液内のCD4対CD8の比率を変化させない。例えば、  
抗 4 7アンタゴニストは、脳または脊髄等の神経系の免疫監視を損なわない。

#### 【0068】

一つの実施形態では、投与レジメンは、同種幹細胞移植(a110-HSCT)前日の  
初期投与、初期投与からおおよそ2週間後の後続投与、及び初期投与からおおよそ6週間 50

後の第2の後続投与を含む。一実施形態では、抗47抗体の初期投与は、同種幹細胞輸注の少なくとも12時間前である。この抗47抗体の投与レジメンは、クローン病または潰瘍性大腸炎の処置において承認されたベドリズムブの導入用量及びスケジュールに対して有用であるが、allo-HSCT等の移植が続く前処置レジメンで処置されているような同種造血細胞移植を受けている対象は、移植後の期間、47インテグリン発現量の変動を伴ってT細胞集団を顕著に変化させると予想される。さらにまた、患者が、感染症またはGVHDに罹っているもしくは移植工程からの他の有害事象を有する場合、抗47抗体のクリアランスに影響し得る。例えば、前処置に使用された薬剤によって腎臓がダメージを受けた場合、透析を用いた処置が血流から抗体のクリアランスを増加することができるであろう。代替的に、骨髄破壊的治療後、初期治療の間抗47抗体の予想外に高いクリアランスをもたらし得る他の生理学的条件があり得る。

10

## 【0069】

いくつかの実施形態において、抗47抗体は、同種造血細胞移植（例えばallo-HSCT）の前に投与される。いくつかの実施形態において、抗47抗体等の47アンタゴニストは、同種造血細胞移植（例えばallo-HSCT）の前及び後に患者へ投与される。いくつかの実施形態において、抗47抗体等の47アンタゴニストは、同種造血細胞移植（例えばallo-HSCT）の後、例えば同種造血細胞移植（例えばallo-HSCT）の1日後、1～2日後、1～3日後、2～3日後または2～4日後、2日後、3日後、4日後、5日後、6日後または7日後以内に患者へ投与される。いくつかの実施形態において、抗47抗体は、allo-HSCT後、1～10

20

## 【0070】

特定の態様において、本発明は、同種造血細胞移植（例えば同種造血幹細胞移植患者）におけるGVHDをベドリズムブを用いて予防する方法を提供する。本方法は、抗47抗体（ベドリズムブ）の300mgの初期用量を、白血病を患っているヒト等の血液がん患者に投与するステップと、ベドリズムブ初期投与の1日後にallo-HSCTを実施するステップと、続いて初期投与の2週間後に300mg用量のベドリズムブを投与するステップと、続いて初期投与の6週間後に第2の300mg用量のベドリズムブを投与するステップとを含む。代替的に、いくつかの実施形態において、抗47抗体（ベドリズムブ）の用量は、300mgより低い（例えば75mgまたは150mg）または高い（例えば450mgまたは600mg）。

30

## 【0071】

本発明は、同種造血細胞移植（例えばallo-HSCT）を有する患者のGVHDを予防するのに使用するための抗47抗体を提供し、その使用は抗47抗体の初期用量をallo-HSCTの前日、初期投与の2週間後、及び初期投与の6週間後に投与することを含む。予防におけるその使用は、さらにタクロリムス及び/またはメトトレキサートの投与を含み得る。いくつかの実施形態において、抗47抗体はベドリズムブである。

40

## 【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（例えばベドリズムブ）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（BMTC TN - 改変IBMTR指数を用いて）、0から3のECOCのパフォーマンス・ステータス、及び/または60mL/分/1.73m<sup>2</sup>のクレアチンクリアランス（コッククロフト・ゴルト推算に基づいて）の腸疾患の合併

50

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よい。方法または処置は、骨髄移植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。

【0073】

GvHD（ステロイド抵抗性急性GvHDを含む）の処置に関して、ヒト47インテグリンに結合特異性を有する抗体（例えばベドリズマブ）は、1回または複数回の約300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mgまたは600mg用量の抗体、例えば、300mgまたは600mgの用量、で投与され得る。患者に投与される各用量は同じ量の抗体、例えば300mgの抗体（ベドリズマブ）の反復投与または600mgの抗体（ベドリズマブ）の反復投与、を含み得る。

10

【0074】

ヒト47インテグリンに対して結合特異性を有する抗体は、投与レジメンに従って投与されることができる。1つのレジメンは、a)第1の抗体投与；b)第1の投与から約2週間後の第2の抗体投与、c)第2の投与から約4週間後の第3の抗体投与、を含む。任意に、各さらなる用量を最近の投与の約4週間後に投与されるならば、さらなる用量の抗体を投与することができる。いくつかの実施形態において、投与レジメンに従って各用量は、約300mgの抗体（例えばベドリズマブ）を含む、または各用量は約600mgの抗体（例えばベドリズマブ）を含む。

20

【0075】

ヒト47インテグリンに対して結合特異性を有する抗体は、それを必要とする患者に例えば点滴静注によって、静脈内投与される。点滴静注によって投与される場合、点滴は約30分～約60分の期間をかけることができる。

【0076】

抗47抗体を含む医薬組成物は、本明細書に記載されるように移植患者、がん患者、非悪性血液学的疾患患者を処置するためにまたはそれらに罹っている対象のGvHDを予防するために使用することができる。抗47抗体を含む医薬組成物は、本明細書に記載されるようにGvHD（ステロイド抵抗性急性GvHDを含む）を処置するために使用することもできる。抗47抗体等の47アンタゴニストは、47インテグリンがそのリガンドに結合するのを阻害するのに有効な量で投与される。

30

【0077】

本明細書に記載される方法は、有効量の抗47抗体を患者へ投与することを含む。抗47抗体が、乾燥状態等の固形物状製剤内にある場合、投与プロセスは製剤を液体状に変えるステップを含むことができる。一態様において、乾燥製剤は、例えば前述のように、静脈内、筋肉内または皮下注射等の注射における使用の目的で液体で再構成することができる。別の態様において、固形または乾燥製剤は、例えばパッチ、クリーム、エアロゾルまたは坐薬の形状で、局所的に投与されることができる。

【0078】

抗47抗体である47アンタゴニストは、4鎖（例えばヒト化MAb21.6（Bendig et al., 米国特許第5,840,299号）上のエピトープ、7鎖（例えばFIB504、またはヒト化誘導体（例えばFong et al., 米国特許第7,528,236号））上のエピトープ、または4鎖と7鎖の会合によって形成された組み合わせエピトープと結合することができる。AMG-181、またはUS2010/0254975に記載の他の抗体は、抗47抗体である。一態様において、抗体は、47複合体上の組み合わせエピトープに結合するが、鎖が相互に会合していなければ4鎖または7鎖上のエピトープに結合しない。4インテグリンと7インテグリンの会合は、組み合わせエピトープを、例えば互いにエピトープを備える両鎖上に存在する残基を近接させることによって、または適切なインテグリンパートナーの非

40

50

存在下またはインテグリン活性化の非存在下において、抗体結合へアクセス不可能なエピトープの結合部位を、一方の鎖（例えば 4 インテグリン鎖または 7 インテグリン鎖）上に立体構造的に曝すことによって作製することができる。別の態様において、抗 4 7 抗体は 4 インテグリン鎖と 7 インテグリン鎖両方に結合し、そのため、4 7 インテグリン複合体に対して特異的である。抗 4 7 抗体は、4 7 に結合できるが、4 1 には結合せず、及び/または例えば E 7 にも結合しない。別の態様において、抗 4 7 抗体は、同一のまたは Act - 1 抗体と実質的に同一のエピトープに結合する (Lazarovits, A. I. et al., J. Immunol., 133(4):1857-1862(1984), Schweighoffer et al., J. Immunol., 151(2):717-729, 1993; Bednarczyk et al., J. Biol. Chem., 269(11):8348-8354, 1994)。マウス Act - 1 モノクローナル抗体を産生するマウス ACT - 1 ハイブリドーマ細胞株は、Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, Mass. 02139, U.S.A. に代わって、ブダペスト条約の規定の下、2001年8月22日 American Type Culture Collection, 10801 University Boulevard, Manassas, Va. 20110~2209, U.S.A. へ受理番号 PTA - 3663 として寄託された。別の態様において、抗 4 7 抗体は、ヒト抗体または米国特許出願公開第 2010/0254975 号で提供される CDR を使用して 4 7 に結合するタンパク質である。 10 20

#### 【0079】

一態様において、4 7 アンタゴニストは、抗 MadCAM 抗体（例えば米国特許第 8,277,808 号、PF-00547659 号、または WO2005/067620 に記載されている抗体を参照）、または米国特許第 7,803,904 号に記載のような MadCAM - Fc キメラ等のリガンドの操作された形態である。

#### 【0080】

一態様において、抗 4 7 抗体は、4 7 がそのリガンドの 1 つまたは複数 (MadCAM (例えば MadCAM - 1)、フィブロネクチン、及び/または血管アドレッシン (VCAM) 等の粘膜アドレッシン) へ結合するのを阻害する。霊長類 MadCAM は、PCT 公開第 WO96/24673 号に記載され、教示全体が本明細書中で参考として援用される。別の態様において、抗 4 7 抗体は、VCAM の結合を阻害することなく、4 7 の MadCAM (例えば MadCAM - 1) 及び/またはフィブロネクチンへの結合を阻害する。 30

#### 【0081】

一態様において、処置への使用のための抗 4 7 抗体は、マウス Act - 1 抗体のヒト化バージョンである。ヒト化抗体を調製するための適した方法は、当該技術分野で公知である。概して、ヒト化抗 4 7 抗体は、マウス Act - 1 抗体の 3 つの重鎖の相補性決定領域 (CDR) (CDR 1、配列番号 4、CDR 2、配列番号 5 及び CDR 3、配列番号 6) 及び適したヒト重鎖フレームワーク領域を含む重鎖を含むことができ、そしてまたマウス Act - 1 抗体の 3 つの軽鎖 CDR (CDR 1、配列番号 7、CDR 2、配列番号 8 及び CDR 3、配列番号 9) 及び適したヒト軽鎖フレームワーク領域を含む軽鎖も含むことができる。ヒト化 Act - 1 抗体は、アミノ酸置換を伴うまたは伴わないコンセンサスフレームワーク領域を含む、いずれの適したヒトフレームワーク領域を含むことができる。例えば、1 つまたは複数のフレームワークアミノ酸は、例えばマウス Act - 1 抗体の対応位置にあるアミノ酸等のもう 1 つのアミノ酸と置き換わることができる。ヒト定常領域またはその一部 (存在する場合) は、対立遺伝子バリエーションを含む、ヒト抗体のまたは軽鎖、及び/または (例えば 1、2、3、4)、 $\mu$ 、(例えば 1、2)、または重鎖に由来することができる。特定の定常領域 (例えば IgG1)、バリエーションまたはそれらの一部は、エフェクター機能を整えるために選択することがで 40 50

きる。例えば、変異した定常領域（バリエーション）は、Fc受容体への結合及び/または補体を固定する能力を最小にするために融合タンパク質へ組み込まれることができる。（例えばWinter et al., 英国特許第2,209,757B号、Morrisson et al., WO89/07142; Morgan et al., WO94/29351, Dec. 22, 1994参照）。Act-1抗体のヒト化バージョンは、PCT公開第WO98/06248号及び第WO07/61679号に記載され、教示全体が本明細書中で参考として援用される。抗47インテグリン抗体を使用する処置方法は、公開第U.S.2005/0095238号、U.S.2005/0095238号、WO2012151248号及びWO2012/151247号に記載されている。

10

#### 【0082】

一態様において、抗47抗体はペドリズマブである。ペドリズマブIV（MLN0002、ENTYVIO（商標）またはKYNTELES（商標）とも呼ばれる）は、ヒトリンパ球インテグリン47を標的としたヒト化抗体（IgG1mAb）である。47インテグリンは、腸間膜リンパ節及びGI粘膜の内皮細胞上に発現する粘膜アドレス細胞接着分子-1（MAdCAM-1）との接着相互作用を介して、GI粘膜、腸管関連リンパ組織（GALT）及び腸間膜リンパ節へのリンパ球移動を仲介する。ペドリズマブは、47インテグリンと結合し、MAdCAM-1へのその接着を拮抗し、それゆえ、ナイーブT細胞のGALT及び腸間膜リンパ節への遊走、ならびに腸管ホーミング白血球のGI粘膜中への遊走を障害する。

20

#### 【0083】

別の態様において、処置に使用のためのヒト化抗47抗体は配列番号1のアミノ酸20~140を含む重鎖可変領域、及び配列番号2のアミノ酸20~131、または配列番号3のアミノ酸1~112を含む軽鎖可変領域を含む。所望の場合、適したヒト定常領域（複数可）が存在してもよい。例えば、ヒト化抗47抗体は、配列番号1のアミノ酸20~470を含む重鎖及び配列番号3のアミノ酸1~219を含む軽鎖を含むことができる。もう一つの実施例では、ヒト化抗47抗体は、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を含む軽鎖を含むことができる。ペドリズマブはChemical Abstract Service（CAS、米国化学会）登録番号943609~66-3の下、一覧に記されている。

30

#### 【0084】

ヒト化抗47抗体配列への置換は、例えば、重及び軽鎖フレームワーク領域に対する変異であることができ、例えば、配列番号10の残基2でのイソロイシンからバリンの変異、配列番号10の残基4上でのメチオニンからバリンへの変異、配列番号11の残基24上でのアラニンからグリシンへの変異、配列番号11の残基38でのアルギニンからリジンへの変異、配列番号11の残基40でのアラニンからアルギニンへの変異、配列番号11の残基48上でのメチオニンからイソロイシンへの変異、配列番号11の残基69上でのイソロイシンからロイシンへの変異、配列番号11の残基71上でのアルギニンからバリンへの変異、配列番号11の残基73上でのスレオニンからイソロイシンへの変異、またはそれらのいずれの組み合わせ、ならびにマウスAct-1抗体のCDR（CDR1、配列番号4、CDR2、配列番号5及びCDR3、配列番号6）を有する重鎖CDRの交換、及びマウスAct-1抗体の軽鎖CDR（CDR1、配列番号7、CDR2、配列番号8及びCDR3、配列番号9）を有する軽鎖CDRの交換であることができる。

40

#### 【0085】

抗47抗体等の47アンタゴニストは、単独でまたは他の薬剤と併せて、個体（例えばヒト）へ投与され得る。抗47抗体等の47アンタゴニストは、追加薬剤の投与の前、同時または後に投与されることができる。一つの実施形態では、47インテグリンのそのリガンドへの結合を阻害する、2つ以上の47アンタゴニストが投与される。そのような実施形態では、薬剤（例えば抗MAdCAM（例えば抗MAdCAM-1）または抗VCAM-1モノクローナル抗体等のモノクローナル抗体）、が投与

50

されることができる。他の実施形態では、追加薬剤は、白血球の 4 7 経路と異なる経路内の内皮リガンドへの結合を阻害する。そのような薬剤は、例えばケモカイン（C - Cモチーフ）受容体 9（CCR9）発現リンパ球の胸腺に発現するケモカイン（TECKまたはCCL25）への結合を阻害し、または該薬剤はLFA - 1の細胞間接着分子（ICAM）への結合を防止することができる。例えば、抗TECKもしくは抗CCR9抗体またはPCT公開第WO03 / 099773号もしくは第WO04 / 046092号に開示の阻害剤等の小分子CCR9阻害剤、または抗ICAM - 1抗体もしくはICAMの発現を防止するオリゴヌクレオチド等が、本発明の製剤に追加して投与される。さらに別の実施形態において、GvHDの予防治療に通常に投与される、1つまたは複数の追加の有効成分（例えばメトトレキサートまたはカルシニューリン阻害剤、例えばタクロリムスまたはシクロスポリン）が、本発明の方法において、抗 4 7抗体等の 4 7アンタゴニストと併せて投与され得る。一実施形態では、共投与される薬物の用量を、抗 4 7抗体等の 4 7アンタゴニストによる処置期間の間時間とともに減らすことができる。

10

20

30

40

50

#### 【0086】

いくつかの実施形態において、共投与される薬物は、タクロリムス等のカルシニューリン阻害剤である。いくつかの実施形態において、カルシニューリン阻害剤処置は、同種造血細胞移植（例えばallo - HSCT）の前に開始され、少なくとも100日後まで継続される。一つの実施形態では、タクロリムス処置は、同種造血細胞移植（例えばallo - HSCT）のための前処置の間開始され得る。タクロリムス処置は、約1 ng / dL、約2 ng / dL、約3 ng / dL、約4 ng / dL、約5 ng / dL、約6 ng / dL、約7 ng / dL、約8 ng / dL、約9 ng / dL、約10 ng / dL、または約5 ~ 10 ng / dLのトラフ濃度で達成し得る。タクロリムス処置は、同種造血細胞移植（例えばallo - HSCT）後、GvHDの兆候が観察されなければ、約2週、約6週、約2ヶ月、約3ヶ月、約100日の間治療用レベルに保持され得る。タクロリムス処置は、同種造血細胞移植（例えばallo - HSCT）後約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月までに停止され得る。

#### 【0087】

いくつかの実施形態において、共投与される薬物は、メトトレキサートである。一実施形態では、メトトレキサートは、同種造血細胞移植（例えばallo - HSCT）後患者へ約2、4、6、8、10、または12 mg / m<sup>2</sup>でIV（例えば1、3、6、及び11日目に）投与される。患者へ投与されるメトトレキサートの量は、毒性に基づいて変更、または保持され得る。

#### 【0088】

本発明は、以下の実施例を参照することによってさらに十分に理解される。しかしながら、これらは本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。全ての文献及び特許の引用は、参照により本明細書において援用される。

#### 【実施例】

#### 【0089】

##### 実施例 1

第1b相非盲検用量設定試験が、同種造血幹細胞移植（allo - HSCT）を受けている成人患者における標準移植片対宿主病（GvHD）予防（タクロリムス + 短期メトトレキサート）に対するベドリズマブ追加の安全性、忍容性、及び臨床活性を評価するためにデザインされた。ベドリズマブ用量設定は、コホートに基づき、また薬物動態（PK）ガイダンスによる規則に基づく用量設定試験デザインに従った。許容可能なPKを有する忍容用量が特定された後、その用量レベルのコホートは、ベドリズマブの忍容性及び有効性をさらに評価するため拡大され得る。

#### 【0090】

適格性は、- 1日目（ベドリズマブの第1のIV輸注の日を指す）、最長28日間続き得るスクリーニング期間を通して決定される。全ての適格性基準にかない、書面によるインフォームドコンセントを提供した患者は、この試験に登録される。試験薬は、最初に、

a l l o - H S C Tの前の - 1日目に投与され、次にa l l o - H S C T後 + 13日目及び + 42日目に投与される。血液悪性腫瘍の処置のための非血縁者骨髄破壊的移植を受けており、且つ60歳以下の患者は登録の資格を有する。推奨される第2相の用量が特定された後、その用量レベルのコホートは、血液悪性腫瘍または骨髄増殖性腫瘍処置のために血縁者あるいは非血縁者の同種H S C Tのどちらかが行われている、骨髄破壊的前処置または用量減量前処置「R I C」を受けているさらなる患者(75以下)を含むよう拡大することができる。

【0091】

患者は、同種移植を以前に受けている場合または臍帯血移植を行う、e x v i v o T細胞枯渇造血幹細胞(H S C)を受ける、いずれのi n v i v o T細胞枯渇抗体、またはR I C(用量設定試験の部分においてのみ)を受ける、と計画している場合、この試験から除外される。活発な脳/髄膜疾患、活発なサイトメガロウイルス性(C M V)大腸炎、または進行性多巣性白質脳炎(P M L)の兆候及び症状またはP M Lのいずれの履歴を有する患者もまた、除外される。加えて、非悪性血液障害(例えば再生不良性貧血、鎌状赤血球貧血、地中海貧血症、ファンコニ貧血)を有する患者は、試験の両部分において除外される。

10

【0092】

P K評価項目のため、評価可能な患者はベドリズムブを受け、且つ少なくとも1つのP Kサンプルが採取されたものである。

【0093】

寛解のままである患者は、急性及び慢性G v H Dの安全性と発症について、a l l o - H S C T後1年の間、または患者の死亡までもしくは同意の撤回もしくは治験依頼者による試験の終止まで経過観察される。全ての患者は、全生存率(O S)について、死亡まで、同意の撤回、治験依頼者による試験の終止、または最後の患者がこの試験に登録した後最長1年後の間、経過観察される。患者は、+ 100日目の来診(±7日)に参加し、この時点で処置後の経過観察に入る。

20

【0094】

用量漸増は、- 1日目に、75 m g I Vのベドリズムブを受ける低用量コホートから開始され、a l l o - H S C T後 + 13日目と + 42日目に行われた。H S C輸注は、0日目(- 1日目のベドリズムブI V輸注完了から12時間以内)に行う。各投与コホートにおける最初の患者は、用量制限毒性(D L T)に対して、- 1日目のa l l o - H S C T後ベドリズムブの第1のI V輸注開始後の + 28日目(D L T観察期間)まで監視され、それには + 28日目までの好中球回復の評価が含まれる。第1のコホートの最初の患者が75 m gのベドリズムブI Vに忍容性を示し、生着が起こった場合、第1のコホートへさらに2名の患者が登録される。もし最初の3名の患者の誰一人としてD L Tを経験しなかった場合、次のコホートは300 m g I Vのベドリズムブを - 1日目及びa l l o - H S C T後 + 13日目、及び + 42日目に受ける。このコホートの最初の患者が300 m gのベドリズムブI Vに忍容性を示し、生着が起こった場合、第2のコホートへさらに2名の患者が登録される。最初の3名の患者が300 m gでD L Tを経験することなしに処置に忍容性を示す場合、次のコホートでのベドリズムブI V用量を増加するか否かの決定はP K結果によって導き出される。もし最初の3名の患者の1人が、D L Tを経験した場合、3名のさらなる患者が同じ用量レベルで登録され、そしてD L Tについて - 1日目から + 28日目まで監視される。追加の患者の誰一人としてD L Tを経験しない場合、次のコホートでのベドリズムブI V用量を増加するか否かの決定はP K結果によって導き出される。3名、または6名どちらかのコホートにおいて、2名以上の患者がD L Tを経験する場合、次のコホートの3名の患者に対してベドリズムブI Vの用量は減量される。これらの患者は、前のコホートの患者を監視したのと同様の仕方でD L Tについて監視される。

30

40

【0095】

血液悪性腫瘍の処置のために非血縁者骨髄破壊的移植を受けている患者における、許容可能なP Kを持つ忍容用量レベルの特定の後、その用量レベルでのコホートは、骨髄破壊

50

的前処置または用量減量前処置 ( R I C ) を受け、且つ血液悪性腫瘍または骨髄増殖性腫瘍の処置のために関連または非関連 a l l o - H S C T のいずれかを受けている、おおよそ 18 名のさらなる患者を含むよう拡大され得る。この群の患者は、ベドリズマブ I V の忍容性及び臨床活性のさらなる評価を可能とした。

【 0 0 9 6 】

バイタルサイン、身体的及び神経学的検査、有害事象 ( A E ) 評価、ならびに臨床検査値 ( 化学的、血液学的、及び検尿 ) を得て、ベドリズマブ I V の安全性及び忍容性を評価する。進行性多巣性白質脳炎 ( P M L ) を有する患者を除外するために、 R i s k A s s e s s m e n t a n d M i n i m i z a t i o n f o r P M L ( R A M P ) アンケートがスクリーニング時点ならびに a l l o - H S C T の前日の - 1 日目のベドリズマブ I V 投与の前、及び a l l o - H S C T 後の + 1 3 日目と + 4 2 日目に行われた。

10

【 0 0 9 7 】

ベドリズマブの P K 評価のための一連の血液サンプルは、事前に定めた時点で得られる。ベドリズマブの P K は、最初の 3 名の患者それぞれに対して、各用量レベルで解析される。ベドリズマブの濃度 - 時間プロファイルは、 $t_{1/2}$  の標的とする飽和のレベルに影響を受けると予想されている。 $t_{1/2}$  が飽和された場合、ベドリズマブによるクリアランスは線形で、 $t_{1/2}$  が飽和されなかった場合、クリアランスは急速な排除を示す非線形となる。ベドリズマブによるクリアランスが 300 mg 用量で非線形である場合、全ての患者に対する後続の用量は線形状の P K クリアランスが得られるまで、おおよそ 150 mg の増量幅 ( 最大 600 mg まで ) で増加する。

20

【 0 0 9 8 】

ベドリズマブ及び抗ベドリズマブ抗体及び血清バイオマーカー ( 非限定的に、インターロイキン 6 [ I L - 6 ]、インターロイキン 17 [ I L - 17 ]、及び腫瘍形成抑制因子 2 [ S T 2 ] ) の血清濃度決定のための一連の血液サンプルは、事前に定めた時点で得られる。加えて、血液サンプルは細胞免疫表現型検査のためのフローサイトメトリーを実施するために採集されて、様々な細胞バイオマーカー ( C D 8 +、C D 3 8 +、C D 8 + エフェクターメモリー T 細胞、及び C D 4 + メモリー T 細胞等の ) のレベルによって決定すると細胞集団を計測し、M a d C A M - 1 - F C 結合阻害アッセイを事前に定めた時点で行う。

【 0 0 9 9 】

毒性は、2010年6月14日適用の米国立がん研究所有害事象共通用語基準 ( N C I C T C A E )、バージョン 4 . 0 3 に従って評価された。

30

【 0 1 0 0 】

実施例 2 移植片対宿主病の処置

非盲検第 2 a 相試験が同種造血幹細胞移植 ( a l l o - H S C T ) を受けている患者における移植片対宿主病の処置のために静脈内投与されたベドリズマブの忍容性及び有効性を評価するために行われた。試験は、この適応症のために静脈内投与されたベドリズマブの推奨用量及びレジメンを同定するためにも使用される。試験は、おおよそ 38 名の参加者を登録し、300 mg または 600 mg いずれかのベドリズマブ I V を 1 日目、15 日目、43 日目、71 日目、及び 99 日目に受ける、2 つの治療群に 1 : 1 の比率でランダム化される。

40

【 0 1 0 1 】

A . 治験薬の説明

ベドリズマブ製剤は、単一バイアルで与えられる滅菌凍結乾燥固体製剤であり、各バイアルは名目上 300 mg のベドリズマブ抗体を含む。再構成されたベドリズマブ I V 製剤は、60 mg / mL の活性ベドリズマブ抗体、50 mM のヒスチジン / ヒスチジン H C l、125 mM のアルギニン H C l、100 mg / mL のスクロース、及び p H 6 . 3 の 0 . 6 mg / mL のポリソルベート 80 を含む。各バイアルは、4 . 8 mL の滅菌注射用水で再構成される。300 mg 用量の場合、5 . 0 mL が各バイアルから取り出され、0 . 9 % の塩化ナトリウムに約 250 mL の体積まで希釈される。600 mg 用量の場合、5

50

． 0 m L が 2 つのバイアルのそれぞれから取り出され、 0 . 9 % の塩化ナトリウムに約 2 5 0 m L の体積まで希釈される。全ての参加者は、試験全体を通して毎日同じ時間に点滴静注される。参加者が許容不可能なベドリズマブに関連する毒素を有する場合、処置を中止する。

#### 【 0 1 0 2 】

##### B . 試験の概要

試験は、一次ステロイド療法に抵抗性である急性腸管 G v H D を発症している患者を処置するため、ベドリズマブの安全性、忍容性、及び臨床的活性を評価するようにデザインされる。臨床的 G v H D スコアリングが処置に対する反応の評価に使用される ( M a r t i n P J e t a l . , B i o l B l o o d M a r r o w T r a n s p l a n t 2 0 0 9 ; 1 5 ( 7 ) : 7 7 7 - 8 4 . ) 。急性 G v H D の処置のために副腎皮質ステロイド以外の全身療法を受けていない急性腸管 G v H D を有する患者 ( 予防を受けられる ) が本実験に登録することができる。

10

#### 【 0 1 0 3 】

適格性は、 1 日目 ( ベドリズマブの第 1 の I V 輸注の日を指す ) 前の、最長 2 8 日間続き得るスクリーニング期間を通して決定される。全ての適格性基準にかなう患者は、この試験に登録される。おおよそ 3 8 名の評価可能な患者が登録されている。

#### 【 0 1 0 4 】

患者は、 3 0 0 m g または 6 0 0 m g いずれかのベドリズマブを I V で 1 日目、 1 5 日目、 4 3 日目、 7 1 日目、及び 9 9 日目に受ける 2 つの治療群に 1 : 1 の比率でランダム化される。おおよそ 1 0 名の患者が各用量レベルに登録し、彼らの 2 8 日目の評価、安全性、忍容性、有効性、及び P K 結果から利用可能なデータを取得した後に、該患者を両ベドリズマブ用量レベル ( 3 0 0 m g 及び 6 0 0 m g ) において評価し、本試験の次の患者に対する適切用量の決定を容易にするため、ベイズアン統計法が使用される。次に、ベドリズマブの忍容性及び有効性をさらに評価するため、選択用量レベルのコホートをおおよそ 1 8 名の評価可能な患者を追加することにより拡大する。両用量レベルは累積結果に基づいて拡大され得る。

20

ベドリズマブの 5 回全ての計画投与に対して反応し且つ忍容性を示した患者、及び治療の中止の後 ( すなわち、第 5 の投与の後 ) 腸管 G v H D 症状の再発を示した患者は延長相に参加することができ、ここで彼らは 3 0 0 m g のベドリズマブ I V を 2 週間毎に 2 回、続いて 4 週間毎の投与を試験薬の第 1 の投与から最長 1 年間受け得る。

30

#### 【 0 1 0 5 】

バイタルサイン、身体的及び神経学的検査、 A E 評価、ならびに臨床検査値 ( 化学的、血液学的、及び検尿 ) を得て、ベドリズマブ I V の安全性及び忍容性を評価する。バイタルサインは、スクリーニング期間、及び試験の 1 日目、 7 日目、 1 5 日目、 2 2 日目、 2 8 日目、 3 6 日目、 4 3 日目、 7 1 日目、 9 9 日目、 4 ヶ月後の経過観察時、 5 ヶ月後の経過観察時、 6 ヶ月後の経過観察時、 9 ヶ月後の経過観察時、及び 1 2 ヶ月後の経過観察時を通して入手され、任意の延長の来診時にもまた入手される。身体的及び神経学的検査値はスクリーニング期間を通して入手され、身体検査に指示される症状は試験の 1 日目、 7 日目、 1 5 日目、 2 2 日目、 2 8 日目、 3 6 日目、 4 3 日目、 7 1 日目、 9 9 日目、 1 2 ヶ月後の経過観察時に入手され、任意の延長の来診時にもまた入手される。自由選択の内視鏡検査が、ベドリズマブ処置に対する臨床反応を評価するために実行される。

40

#### 【 0 1 0 6 】

ベドリズマブの P K 評価のための一連の血液サンプルは、試験の 1 日目、 2 日目、 3 日目、 5 日目、 7 日目、 9 日目、 1 1 日目、 1 5 日目、 1 6 日目、 1 8 日目、 2 0 日目、 2 2 日目、 2 4 日目、 2 8 日目、 3 2 日目、 3 6 日目、 4 0 日目、 4 3 日目、 7 1 日目及び 9 9 日目に入手される。一連の血液サンプルは、抗ベドリズマブ抗体及び血清バイオマーカー ( 非限定的に、 I L - 6 、 I L - 1 7 、 及び S T 2 ) ( M c D o n a l d G B e t a l . , B l o o d 2 0 1 5 ; 1 2 6 ( 1 ) : 1 1 3 - 2 0 ; P o n c e D M e t a l . , B i o l B l o o d M a r r o w T r a n s p l a n t 2

50

015; 21(11)1985-93.]及び/または急性GvHDの重症度に相関する、細胞バイオマーカー(非限定的に、CD8+、CD38+、及びCD8+brightエフェクターメモリーT細胞、及びCD4+メモリーT細胞)(Khandelwal P et al., Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(7):1215-22.)の血清濃度決定のために入手される。テストされ得るGvHDに対する他のバイオマーカー(Levine JE et al., Lancet Haematol 2015; 2(1):e21-e9.)は、シトルリン(Vokurka S et al., Med Sci Monit 2013; 19:81-5.)、血清腸型脂肪酸結合タンパク質(Van den Abbeele P et al., ISME J 2013; 7(5):949-61.)、及び全体的腸管疾患に対する代替マーカー(例えば、REG3a(Levine JE et al., Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(1 Suppl):S116-24.)及び尿中インドキシル硫酸(Weber D et al., Blood 2015; 126(14):1723-8.)が挙げられる。糞便試料が、試験の36日目、43日目、71日目及び99日目のマイクロバイオーム分析のために採取される。

10

#### 【0107】

健康に関連するクオリティ・オブ・ライフの変化は、EQ-5D及びFACT-BMT質問用紙を使用して評価される。医療資源の利用尺度は、試験全体を通して収集される。毒性は、2010年6月14日適用の米国立がん研究所有害事象共通用語基準(NCI CTCAE)、バージョン4.03に従って評価される(Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), National Cancer Institute, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services Series v4.03, June 14, 2010. Publication No. 09-5410.)。

20

#### 【0108】

##### C. 処置の継続期間

患者は最大5回のベドリズムブIV投与(1日目、15日目、43日目、71日目、及び99日目の各日に単回用量で)を受ける。メディカルモニターによる審査と合意を受けて、ベドリズムブの5回全ての計画投与に対して反応し、且つ忍容性を示した患者、及び治療の中止の後(すなわち、第5の投与の後)腸管GvHD症状の再発を示した患者は、300mgのベドリズムブIVを2週間毎に2回、続いて4週間毎の投与を試験薬の第1の投与から最長1年間受け得る。300mg以外の用量及び/または4週間毎以外の投与の頻度は、安全性、有効性、及びPK結果の累積に基づいて選択され得る。患者は、治験責任医師の考えで患者が処置を受けることによって利益を得るとした場合、治験責任医師及び治験依頼者の合意を得て1年を超えて薬物を受け得る。

30

#### 【0109】

##### D. 評価の期間

患者は、悪性腫瘍に由来する再発を経験しなければ、ベドリズムブを受け得る。患者は、許容不可能なベドリズムブ関連毒性を有する場合、処置を中止する。すべての患者は、全生存率(OS)について、死亡まで3ヶ月毎、同意の撤回、治験依頼者による試験の終止、または最後の患者がこの試験に登録した後最長1年後の間、経過観察される。さらに、患者は、試験薬の最後の投与後6ヶ月の間LTFU安全性調査に参加することが要求される。

40

#### 【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

50

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、骨髄移植、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60mL/分/1.73m<sup>2</sup>のコッククロフト・ゴールト推算に基づいたクレアチニンクリアランス推定値の証拠を有する必要がある。

【0111】

慢性GvHDを有する、allo-HSCT後悪性腫瘍由来の再発を有する、または急性GvHD処置のための副腎皮質ステロイド以外の全身性薬剤（GvHD予防薬以外）を受けている患者は、本試験から除外される。活動性CNS疾患、活動性サイトメガロウイルス大腸炎、またはPMLの兆候及び症状またはPMLの任意の履歴を持つ患者もまた除外される。加えて、重度の肝静脈閉塞症/類洞閉塞症候群を有する患者も除外される。

下記の基準を満たす患者は本試験に登録することができる：

1. 18歳またはそれ以上の年齢の男性または女性患者。
2. 1回のallo-HSCTのレシピエントであるがallo-HSCTを1回以上受けていない者。
3. 一次性ステロイド抵抗性GvHDを有する患者。ステロイド抵抗性疾患は、2mg/kgのメチルプレドニゾンまたは同等物を用いた処置の5～7日目の時点で悪化しているまたは改善が見られない、もしくは2mg/kgのメチルプレドニゾンまたは同等物を用いた一次治療の14日後のCR不足、と定義される。他のGvHDのための全身療法を受けていながら腸管GvHDを発症している患者は、たとえ腸管GvHDが全継続期間を通して現れなくとも、5～7日後には試験を受けることができることに留意されたい。その患者が上記のステロイド抵抗性の定義に合う限り、増加されたステロイド用量の処置（例えば、1mg/kg～2mg/kgのメチルプレドニゾンの増加）を登録前に受けている患者も試験を受けることができる。
4. 0から3の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（表4参照）。

【表4】

表4 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）のパフォーマンス・ステータスに関するスケール	
グレード	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	症状はあるが歩行可能。肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 (例、軽い家事、事務作業)
2	<50%の時間ベッド内で過ごす。歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の約50%以上はベッド外で過ごす。
3	>50%の時間ベッド内で過ごす。限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	100%ベッドで過ごす。全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。
5	死亡

5. 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 (IBMT R) 指数を用いた B、C または D の重症度指数の腸疾患の合併症を伴う急性 G v H D (表 1 及び表 3 参照)。ここで、急性 G v H D からの他の器官の合併症もまた許容されることに留意されたい。

6. 3 日間連続の  $0.5 \times 10^9 / L$  の好中球絶対数により定義される骨髄生着の証拠。

7. 機関の制限を上回る血清クレアチニン濃度を有する患者の場合、 $60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$  のコッククロフト・ゴールト推算に基づくクレアチニンクリアランス。

8. ベースラインでの RAMP 質問用紙を確実に完了させる十分な認知能力。

9. スクリーニング来診の前の少なくとも 1 年の間閉経している、または外科的に不妊処理を受けている、または出産の潜在性がある場合、インフォームドコンセントにサインした時点から試験薬の最後の投与後の 18 週間を通して、1 つの避妊の非常に有効な方法と 1 つの追加の有効 (バリア) 方法を同時に実行することに合意する、またはこれが対象の好ましい及び通常のライフスタイルに即している場合、完全な禁欲の実行に合意する女性患者。(周期的禁欲法 [例えば、カレンダー、排卵、徴候体温、及び排卵後方法]、膈外射精、殺精子剤のみ、及び授乳性無月経は容認できない避妊方法である。女性及び男性コンドームは一緒に使用してはならない。)

男性患者、たとえ外科的に不妊処理されていても (すなわち、精管切除後の状態) : 全試験処置期間及び試験薬の最後の投与後 18 週間を通して有効なバリア避妊を実行することに合意する、またはこれが対象の好ましい及び通常のライフスタイルに即している場合、完全な禁欲の実行に合意する者。(周期的禁欲法 [例えば、カレンダー、排卵、徴候体温、及び排卵後方法]、膈外射精、殺精子剤のみ、及び授乳性無月経は容認できない避妊方法である。女性及び男性コンドームは一緒に使用してはならない。)

10. 同意は将来の医療ケアを侵害することなく、いつの時点でも患者によって撤回され得るという理解と共に、標準の医療ケア外のいかなる試験関連工程の実施前に提供されなくてはならない、随意の書面による同意書の提出。

11. PK 及びバイオマーカーサンプリングを含む、試験に必要とされる採血のために適した静脈アクセス。計画された中心静脈アクセスデバイスを持つ患者は許容される。

下記のどの除外基準のいずれかを満たす患者は本試験へ登録されない:

1. スクリーニングにおいて慢性 G v H D (急性 - 慢性オーバーラップ症候群を含む) の存在。

2. a l l o - H S C T 後疾患の再発。

3. G v H D 発症の最初の 15 日以内に造血幹細胞輸注が続くと定義される超急性 G v H D を有する患者。

4. 急性 G v H D の処置のための副腎皮質ステロイド以外の全身性薬剤を受けている。G v H D 予防薬 (例えば、カルシニューリン阻害剤) は継続され得る。

5. 一次治療から 28 日間以上の急性ステロイド - 耐性 G v H D。

6. PML 主観的チェックリストで陽性の患者は登録の前に PML の可能性について神経科医によって評価されなければならない (セクション 10.7 参照)。PML を否定できない場合は、除外される。

7. スクリーニングにおいて脳症の証拠。

8. 重度の肝静脈閉塞症 / 類洞閉塞症候群の証拠。

9. 3 週間未満の寿命

10. 多発性硬化症または神経変性疾患を含む、任意の主要な神経障害の履歴。過去 3 年以内に脳卒中または脳腫瘍の履歴を有する患者も除外される。

11. 活動性サイトメガロウイルス (CMV) 大腸炎を有する患者 (セクション 8.5.3 参照)。

12. 陽性 HBV 表面抗原、及び / または HCV RNA に対するテストによって示された B 型慢性肝炎 (HBV) または C 型肝炎 (HCV) 感染を有する患者。

13. 任意の同定された先天性または後天性免疫不全 (例えば、様々な一般的免疫不全、

10

20

30

40

50

ヒト免疫不全ウイルス〔HIV〕感染、臓器移植)。

14. スクリーニングの期間中、便サンプルの *Clostridium difficile* 毒素検査で陽性、または他の腸内病原菌 (例えば、アデノウイルス) の証拠。

15. 抑制不可能な活動性全身感染症の証拠。

16. 治験責任医師またはメディカルモニターの意見により、このプロトコルに従う処置の完了を潜在的に妨げ得る、任意の重篤な医療または精神状態。

17. 治験責任医師またはメディカルモニターの意見により、試験結果を混乱させるまたは患者の安全性を損なう恐れがある、任意の不安定または制御不能な循環器系疾患、肺障害、肝障害、腎障害、GI障害、尿生殖器疾患、血液疾患、血液凝固障害、免疫学的疾患、内分泌/代謝疾患、神経系疾患、または他の内科的疾患。

18. ベドリズマブまたはその構成要素に過敏症またはアレルギーの履歴。

19. 女性の場合、この試験に参加する前、参加している間、参加後18週間以内に、妊娠または授乳または妊娠することを意図している、またはこの期間に卵子を贈与することを意図している患者。

20. 男性の場合、この試験過程の間、またはその後18週間の間に、精子を贈与することを意図している患者。

#### 【0112】

F. 試験のエンドポイント

本試験の一次及び二次エンドポイント。

#### 【0113】

一次エンドポイント及び測定基準

1. 28日目における対象の総合効果 (部分奏効 (PR) + 非常に良好な部分奏効 (VGPR) + 完全奏功 (CR)) の割合。

完全奏功 (CR) は、急性移植片対宿主病 (GVHD) の全ての兆候及び症状の解決と定義される。

#### 【0114】

非常に良好な部分奏効 (VGPR) は、GVHDの兆候及び症状の解決として定義される: 1) 皮膚: 皮疹のない、または体面積の < 25% の水疱のない紅斑性皮疹の残存 (微かな紅斑の残存及び色素過剰を除く)。2) 肝臓: 登録時において < 2 mg/dL の総血清ビリルビン濃度またはベースラインの < 25%。3) 腸: a) 食物または経腸栄養に忍容性のある参加者、b) 主に固形大便、c) 明らかな消化管出血または胃痙攣がない、d) 吐き気または嘔吐を稀にしか生じない。

#### 【0115】

部分奏効 (PR) は、いかなる器官でも進行がなく、1つまたは複数の器官で1つのGVHDステージの改善と定義される。

2. 第1のベドリズマブIV投与から28日を通して重篤有害事象 (SAE) を経験した患者の数及び割合。

有害事象 (AE) は薬物を投与された臨床検査の参加者におけるいかなる不都合な医学的発生と定義されるが、それは必ずしもこの処置に関して因果関係がある必要はない。SAEは、不都合な医学的発生、重大な危険性、禁忌、任意の用量における副作用または注意、死に至らせる、生命を脅かす、患者に入院または現行の入院の延長を必要とする、持続的なまたは重大な身体障害/無能力をもたらす、先天異常/先天性欠損である、または医学的に重要である、と定義される。これらの内、医薬製品と関連している可能性があると考えられる事象は、薬物有害反応と定義される。

#### 【0116】

二次エンドポイント

a110-HSCT後6ヶ月時点で一次悪性腫瘍再発なしに死亡した対象の割合。

28日目にCRを有する対象の割合。

#### 【0117】

28日目における腸管総合効果を有する対象の割合。腸管の総合効果は、急性腸管GV

10

20

30

40

50

H Dの全ての兆候及び症状の解決と定義される。急性腸管G v H Dの症状は、1が最も重症度の低い1～4のスケールにグレード分けされた国際骨髄移植登録データベース（I B M T R）のためのG l u c k s b e r g及び血液・骨髄移植臨床試験ネットワーク（B M T C T N）改変基準を用いて測定される。

【0118】

6及び12か月時点でのOS。OSは登録の日から、いかなる原因に由る死亡日の期間と定義される。

【0119】

6ヶ月及び12ヶ月の時点でG v H Dまたは一次悪性腫瘍の再発なしに生存している対象の割合。

【0120】

ベドリズムブIVの第1投与からベドリズムブIVの最後の投与後18週間を通して、治験下で発現した有害事象（T E A E）を経験した患者の数と割合。T E A Eは、試験薬を受けた後に発症した有害事象と定義される。

ベドリズムブIVの第1投与からベドリズムブIVの最後の投与後18週間を通して、S A Eを経験した患者の数及び割合。

【0121】

99日目における投与前のベドリズムブの平均血清濃度（トラフ濃度）。ベドリズムブの第1のIV輸注開始から6ヶ月及び12ヶ月の両方を通して投与されたステロイドの総用量（メチルプレドニゾンまたは同等物のmg/kg/日）。

【0122】

治験エンドポイント

15日目、43日目、71日目、及び99日目及び6ヶ月時点でCRを有する対象の割合。

【0123】

15日目、43日目、71日目、及び99日目及び6ヶ月時点で腸管総合効果を有する対象の割合。

【0124】

6ヶ月及び12ヶ月の時点で活動性G v H Dの再発または死亡していない対象の割合。

【0125】

内視鏡的反応を有する対象の割合（自由選択）。

【0126】

全身免疫抑制を必要とする慢性G v H Dを発症させた患者の割合。

【0127】

抗ベドリズムブ抗体の存在（評価はベースライン及び暴露期間の最後の時点で採取された標本で行われる）。

【0128】

ベースライン、20日目、及び6か月の時点での抗ベドリズムブ抗体が陽性である患者の割合。

【0129】

血清バイオマーカー（非限定的に、インターロイキン[IL]-6、IL-17、及び腫瘍形成抑制因子2[ST2]）及び/または急性G v H Dの重症度に相関し得る、細胞バイオマーカー（非限定的に、CD8+、CD38+、及びCD8+brightエフェクターメモリーT細胞、及びCD4+メモリーT細胞）の変化。テストされ得るG v H Dに対する他のバイオマーカーは、シトルリン、血清腸型脂肪酸結合タンパク質、及び全体的腸管疾患に対する代替マーカー（例えば、REG3a及び尿中インドキシル硫酸）を含む。

【0130】

糞便マイクロバイオームの変化。

【0131】

10

20

30

40

50

入院日数の長さ、入院のタイプ(集中治療、一般病棟、救急医療)、外来通院、通院/来院の間投与された処方、通院/来院の間の医学的検査、及び試験期間中の外科的手法等の医療資源の利用尺度。

European Quality of Life 5-Dimensional (EQ-5D)スコア(Stark RG et al., Inflamm Bowel Dis 2010;16(1):42-51)におけるベースラインからの変化。

【0132】

Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant Scale (FACT-BMT)スコア(Parikh A et al., Inflamm Bowel Dis 2012;18(8)1470-9)におけるベースラインからの変化。

10

【0133】

実施例3

モンテカルロ・シミュレーションが臨床試験におけるベドリズマブ血清濃度の集団薬物動態モデルに行われた。シミュレーションは、体重及びアルブミンの作用に加えて個体間の変動及び残差変動を含んでいた。他の全ての共変数はそれらの標準値に設定された。1000名の成人患者がこの試験でシミュレートされた。アルブミン及び体重は正規分布から無作為にサンプルされた。シミュレートされた投与レジメンは、30分のIV輸注経由で-1日目、+13日目、+42日目(すなわち、最初の投与に対して0日目、14日目及び43日目)にベドリズマブ75mgであった。

20

【0134】

第1b相非盲検用量設定試験(実施例1)に登録された3名の患者から観察されたデータは、シミュレーションデータに重ねられた(図3参照)。ギザギザ線間の領域の「不明瞭さ」は残差変動によるものである。図3は、測定及びシミュレートされたベドリズマブ血清濃度の経時変化を図示する。この図では、1人の患者におけるベドリズマブ濃度は、投与の直後を除いて10µg/mlに達しなかった。もう1人の患者は、2度目の投与後、数日の間に10µg/ml超のベドリズマブを維持したが、1度目の投与ではしなかった。3人目の患者は、最初の投与後、数日の間に10µg/ml超のベドリズマブを維持した。

30

【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
			10
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
			20
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
			30
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
			40
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 - 3】

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

10

## 配列番号 2

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly  
 1 5 10 15

20

Val His Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val  
 20 25 30

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu  
 35 40 45

Ala Lys Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro  
 50 55 60

30

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser  
 65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 85 90 95

40

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys  
 100 105 110

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val  
 115 120 125



【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	10
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	20
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			30

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

40

【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

10

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

20

配列番号 9

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr

1 5

配列番号 10

30

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

40

35 40 45

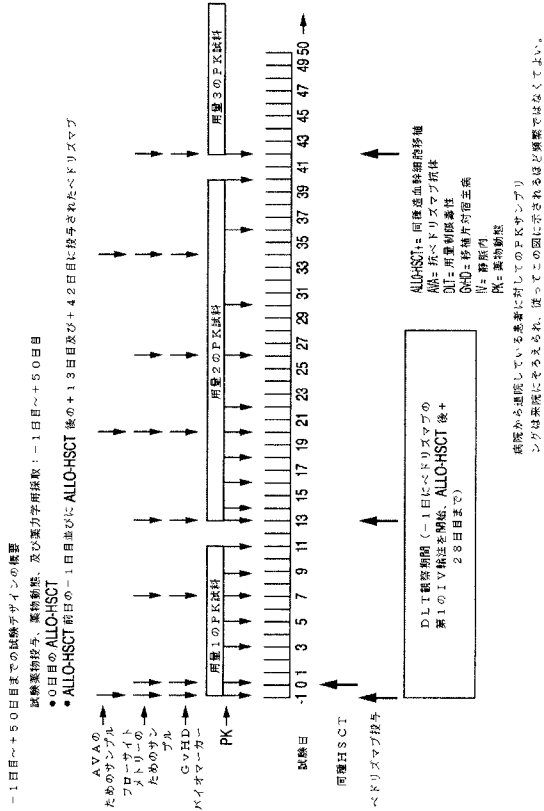
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

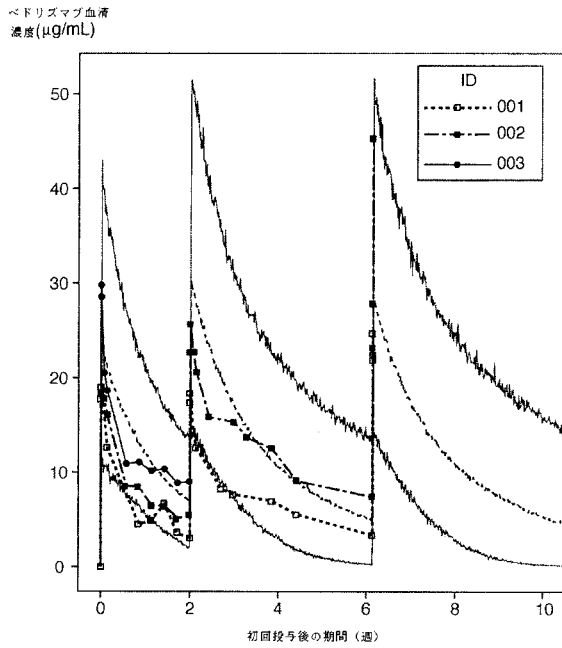
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile



【 図 1 】

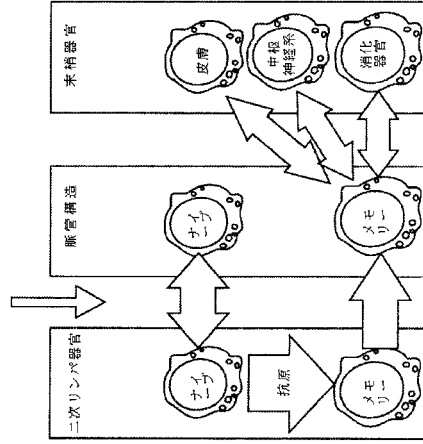


【 図 3 】



【 図 2 】

GALT及びMLNにおけるα4β7/MADCAM-1相互作用の  
 遮断は同種反応性メモリーT細胞の生存を促進し得、よって  
 GVHDの発生を促進する。



α4β7/MADCAM-1相互作用の遮断は、同種反応性  
 T細胞が他の白血球が消化管にホミグするのを遮断  
 することによって、GVHDの発生を促進させる。

【配列表】

2019512493000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2017/022067

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07K16/28 A61K39/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/06248 A2 (LEUKOSITE INC [US]) 19 February 1998 (1998-02-19) cited in the application The whole document, in particular p.29, li.3-30 and SEQ ID NO:7 and 9 -----	1-23, 54-65
X	YNGVAR FLOISAND ET AL: "Targeting Integrin $\alpha$ 4 $\beta$ 7-Expressing T-Cells in Steroid Refractory Intestinal GvHD", ASH MEETING 2015/ BLOOD JOURNAL, vol. 126, 3 December 2015 (2015-12-03), page 3137, XP055379893, the whole document	1-4
Y	----- the whole document	1-23, 54-65
X,P	WO 2016/144720 A1 (MILLENNIUM PHARM INC [US]) 15 September 2016 (2016-09-15) The examples -----	1-23, 54-65
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search <b>9 June 2017</b>		Date of mailing of the international search report <b>06/09/2017</b>
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <b>Chapman, Rob</b>

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/US2017/022067

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a.  forming part of the international application as filed:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- on paper or in the form of an image file.
- b.  furnished together with the international application under PCT Rule 13~~ter~~.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13~~ter~~.1(a)).
- on paper or in the form of an image file (Rule 13~~ter~~.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/US2017/022067**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.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

1-23, 54-65

**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**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/022067

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 9806248	A2	19-02-1998	AT 321788 T 15-04-2006			
			AU 730326 B2 01-03-2001			
			BR 9711079 A 06-06-2000			
			CA 2263106 A1 19-02-1998			
			CN 1227607 A 01-09-1999			
			DE 69735596 T2 21-12-2006			
			DK 0918797 T3 31-07-2006			
			EP 0918797 A2 02-06-1999			
			EP 1710314 A1 11-10-2006			
			ES 2262186 T3 16-11-2006			
			HK 1021822 A1 23-02-2007			
			IL 128052 A 20-08-2006			
			JP 4171071 B2 22-10-2008			
			JP 4578536 B2 10-11-2010			
			JP 5166483 B2 21-03-2013			
			JP 2001507210 A 05-06-2001			
			JP 2008281562 A 20-11-2008			
			JP 2010246548 A 04-11-2010			
			LU 92596 I2 12-01-2015			
			NZ 334226 A 27-10-2000			
			PT 918797 E 31-08-2006			
			US 7147851 B1 12-12-2006			
			US 2006292140 A1 28-12-2006			
			US 2009011464 A1 08-01-2009			
			WO 9806248 A2 19-02-1998			
			-----			
			WO 2016144720	A1	15-09-2016	NONE
			-----			

International Application No. PCT/US2017/022067

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

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

1. claims: 1-23, 54-65

Methods for preventing GvHD

---

2. claim: 24

Methods for suppressing a non-defined immune response

---

3. claims: 25-53

Methods for treating transplant patients

---

4. claims: 66-80

Methods for treating cancer or a non-malignant hematological or non-defined immune disease

---

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 2
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	
C 1 2 N 5/0789 (2010.01)	C 1 2 N 5/0789	

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

(72) 発明者 フォード, ジョン イー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 3 サン マテオ, アパートメント 2 0 8 , デ アンザ ブールバール 1 7 0 0

F ターム(参考) 4B065 AA93X AA94X CA44

4C084 AA19 MA44 MA66 NA05 NA14 ZB07 ZB08 ZB26 ZB27 ZC75

4C085 AA14 CC23 EE01 EE03 GG02

4C086 AA01 AA02 CB09 EA05 MA01 MA02 MA04 MA44 MA66 NA05

NA14 ZB07 ZB08 ZB26 ZB27 ZC75

4H045 AA11 AA30 CA40 DA75 DA76 EA20 FA74