

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年12月15日(15.12.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/199180 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 33/68 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/002892
- (22) 国際出願日: 2015年6月9日(09.06.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 国立大学法人大阪大学(OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 吉崎 和幸(YOSHIZAKI, Kazuyuki); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 宇野 賀津子(UNO, Kazuko); 〒6068225 京都府京都市左京区田中門前町103番地の5財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター内 Kyoto (JP). 岩橋 充啓(IWAHASHI, Mitsuhiko); 〒7390002 広島県東広島市西条町吉行2214番地医療法人社団ヤマナ会東広島記念病院内 Hiroshima (JP). 八木 克己(YAGI, Katsumi); 〒6068225 京都府京都市左京区田中門前町103番地の5財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 山本 秀策, 外(YAMAMOTO, Shusaku et al.); 〒5300011 大阪府大阪市北区大深町3-1 グランフロント大阪 タワーC Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, 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, KN, KP, KR, 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, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PREDICTING/EVALUATING THERAPEUTIC EFFECT OF BIOLOGICAL PREPARATION ON RHEUMATOID ARTHRITIS

(54) 発明の名称: 生物学的製剤による関節リウマチの治療効果の予測判定方法

(57) Abstract: The present invention provides a method whereby it becomes possible to evaluate the therapeutic effect (particularly whether or not a patient can go into the state of complete remission) of a biological preparation, e.g., an anti-IL-6 preparation and an anti-TNF- α preparation, in a rheumatoid arthritis patient or the degree of amelioration of a clinical condition of the patient by the biological preparation simply, at low cost and accurately before the administration of the biological preparation to the patient. Examples of a specific marker to be used in the method include sgp130, IP-10, sTNFRI, sTNFRIL, GM-CSF, IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, Eotaxin, VEGF, MCP-1, TNF- α , IFN- γ , FGFbasic, PDGF-bb, sIL-6R and MIP-1 α . When the specific maker is used, the therapeutic effect (e.g., the degree of amelioration of a clinical condition, the probability of remission) of a biological preparation in a rheumatoid arthritis patient can be evaluated before the administration of the biological preparation to the patient. Therefore, it becomes possible to perform a treatment for rheumatoid arthritis with a precision never before possible.

(57) 要約: 本発明は、関節リウマチ患者に抗IL-6剤および抗TNF- α 剤等の生物学的製剤を投与する前に、簡便、廉価、且つ正確に、治療効果(特に、完全寛解状態になるか否か)、または症状の改善度を判定する方法を提供する。方法に使用される特定マーカーとしては、sgp130、IP-10、sTNFRI、sTNFRIL、GM-CSF、IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、Eotaxin、VEGF、MCP-1、TNF- α 、IFN- γ 、FGFbasic、PDGF-bb、sIL-6R、およびMIP-1 α 等を利用することができる。このような特定マーカーを用いて生物学的製剤を投与する前に、関節リウマチ患者に対する治療効果(症状の改善度や寛解の可能性)を、判定できるため従来達成できなかった精度で関節リウマチの治療を行うことができる。

WO 2016/199180 A1

明 細 書

発明の名称：

生物学的製剤による関節リウマチの治療効果の予測判定方法

技術分野

[0001] 本発明は、関節リウマチ患者への生物学的製剤による治療効果を予測判定する方法に関する。より具体的には、本発明は、抗IL-6剤および抗TNF- α 剤を含む生物学的製剤による関節リウマチの治療効果を予測判定する方法に関する。より詳細には、本発明は、関節リウマチ患者に生物学的製剤を投与する前に、症状の改善度、寛解の可能性等の治療効果を予測判定する方法に関する。さらに、本発明は、関節リウマチ患者への生物学的製剤による治療効果を予測判定するための診断剤に関する。より特定すると、本発明は、抗インターロイキン-6 (IL-6) 剤および抗腫瘍壊死因子- α (TNF- α) 剤を含む生物学的製剤による治療を事前に判定し有効な治療薬を患者に提供するための技術に関する。

背景技術

[0002] 関節リウマチは、関節滑膜を病変の中心とする全身性の炎症性疾患であり、その患者数は日本で約70万人といわれている。関節リウマチの治療には、炎症性サイトカインを標的にする多くの生物学的製剤が開発されており、近年では、TNF- α またはIL-6の作用を阻害する抗TNF- α 剤または抗IL-6剤が臨床的に実用化されている。

[0003] これまでに、トシリズマブ、シルクマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ等の、炎症性サイトカインを標的にした生物学的製剤が関節リウマチの治療に使用されている。トシリズマブは、ヒト化IL-6受容体抗体であり、膜結合型IL-6受容体および可溶性IL-6受容体に結合しIL-6シグナルを抑制する作用によって関節リウマチを鎮静化させる薬剤である。シルクマブは、ヒト抗IL-6抗体であり、IL-6に結合し、IL-6シグナルを抑制する作用によって関節リウマチを鎮静化させる薬

剤である。このようにIL-6シグナルを標的とする製剤は、その標的が多種類存在するが一旦標的に結合した後の作用機序は同様であることから、その薬剤の種類にかかわらず阻害機構が同様であり、そのため、一般に抗IL-6剤と総称されている。例えば、トシリズマブ、サリルマブ、オロキズマブ、およびシルクマブ等は抗IL-6剤に分類される。他方、エタネルセプトは、ヒトIgG1のFc領域とヒト腫瘍壊死因子II型受容体の細胞外ドメインのサブユニット2量体とからなる完全ヒト型可溶性TNF/LT α レセプター製剤であり、TNF α / β の両方に結合し、TNF受容体へのシグナル伝達を阻害することにより、関節リウマチを鎮静化させる薬剤である。アダリムマブおよびインフリキシマブは、ヒト型およびキメラ型抗TNF- α 抗体であり、過剰に産生されたTNF- α に特異的に結合し、TNF- α のTNF- α 受容体への結合を阻害することによって、関節リウマチを鎮静化させる薬剤である。このようにTNF- α シグナルを標的とする製剤は、その標的が多種類存在するが一旦標的に結合した後の作用機序は同様であることから、その薬剤の種類にかかわらず阻害機構が同様であり、そのため、一般に抗TNF- α 剤と総称されている。例えば、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、およびセルトリズマブ等は、抗TNF- α 剤に分類される。

[0004] このような生物学的製剤は、関節リウマチの治療において一定の有効性が確認されており、その種類も増加しつつあり、普及が進んでいる。他方、薬価が高い、治療効果判定に時間がかかる等の欠点があることに加えて、無効例も一定の割合で存在しており、さらに感染症、間質性肺炎等の副作用発現も認められることがある。そのため、生物学的製剤を使用可能な症例は限定されている。それゆえ、炎症性サイトカインを標的にした生物学的製剤の有効性を関節リウマチ患者毎に事前に推測できれば、関節リウマチ患者に福音をもたらし、医療経済にも寄与することになる。すなわち、厚生労働省等の社会保障費を担当する政府当局にとっては社会保障費を削減するための合理的な良好なツールとなるものであり、患者にとっても悪化してからその医薬

品が効果がなかったことを知るようなことが回避され質の高い治療を受けることができる。また、製薬メーカーにとっても、生物学的製剤の確度が高まることによって生物学的製剤をこれまで選択しなかった患者に適用してもらえる可能性が格段に高まることとなる。

[0005] 従来から、炎症性サイトカインを標的にした生物学的製剤の関節リウマチ患者に対する有効性を予測するマーカーについて精力的に検討されている。例えば、トシリズマブによる関節リウマチの治療有効性を予測する方法としては、マイクロDNAチップを使用する方法、ベースライン時のCRP値を指標とする方法、血中の可溶性ICAM1濃度およびCXCL13濃度を指標とする方法、白血球のADAMT5遺伝子発現量を指標とする方法（非特許文献4）、遺伝子多型を網羅的に解析する方法（特許文献1および2）、IL-6受容体の遺伝子変異を解析する方法（特許文献3）等が報告されている。また、インフリキシマブによる関節リウマチの治療有効性を予測する方法としては、IL10RB遺伝子、IRF5遺伝子およびIRF5遺伝子の多型を解析する方法（特許文献4）が報告されている。さらに、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ等の抗TNF- α 剤による関節リウマチの治療有効性を予測する方法として、遺伝子多型を網羅的に解析する方法（特許文献5）も報告されている。

[0006] しかしながら、従来の関節リウマチの治療効果の判定方法では、遺伝子解析等を要し操作が煩雑である、解析に時間や費用がかかる、汎用性が乏しい、正診率が低い等の欠点がある。さらに、従来の手法では、生物学的製剤の投与前に、関節リウマチを完全寛解できるか否かを正確に判定することができないため、生物学的製剤の投与前に、その治療効果を見越した適切な治療方針を確立できていないという問題点もある。

[0007] このような従来技術を背景として、簡便且つ廉価で、汎用性に富み、さらに高い正確性をもって、関節リウマチ患者に対する生物学的製剤投与の治療効果を予測する技術を確立することが切望されている。

先行技術文献

特許文献

- [0008] 特許文献1：国際公開第2011/128096号
特許文献2：特開2011-182780号公報
特許文献3：国際公開第2012/41332号
特許文献4：特開2009-225713号公報
特許文献5：特開2010-088432号公報

発明の概要

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明は、抗IL-6剤および抗TNF- α 剤のような生物学的製剤を関節リウマチ患者に投与する前に、簡便且つ廉価で、汎用性に富み、さらに高い正確性をもって、治療効果（症状の改善度や寛解の可能性）を予測判定する方法を提供する。本発明はまた、上記方法を実施するための診断剤、ならびに上記方法を実施することを特徴とする抗IL-6剤および抗TNF- α 剤のような生物学的製剤を含む治療剤を提供する。
- [0010] 本発明者らは、生物学的製剤を投与した関節リウマチ患者の予後の状態と、生物学的製剤の投与前の当該患者の血清等の体液サンプル中のサイトカイン、ケモカインおよびそれらの可溶性受容体の濃度とを分析し、後ろ向き解析を行って、抗IL-6剤および抗TNF- α 剤のような生物学的製剤による関節リウマチの寛解の可能性、症状の改善度および疾患活動性指標を予測し判定することができることを見出した。本発明者らは、この解析の結果、そのような判定のためのサイトカイン、ケモカインおよびそれらの可溶性受容体として、sgp130、IP-10、sTNFR1、sTNFR11、GM-CSF、IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、Eotaxin、VEGF、MCP-1、TNF- α 、IFN- γ 、FGFbasic、PDGF-bb、sIL-6R、およびMIP-1 α のようなマーカーを利用することができることを見出した。本発明者らは、これらの特定のマーカーの身体サンプル中（例えば、血清中の）濃度を利用することに

よって、IL-6、TNF- α 等の炎症性サイトカインを標的にした生物学的製剤を投与する前に、関節リウマチ患者に対する治療効果（例えば、寛解の可能性、症状の改善度および疾患活動性指標）を簡便且つ廉価で如何なる施設でも可能でしかも高い正確性をもって、事前に判定（予測判定）することができることを見出した。

[0011] より詳細に述べると、本発明者らは、以下に示す知見を得た。

(1) 治療後の改善度（DAS-28値の改善度）の解析

(1-1) 線形単回帰分析によって、過去に抗サイトカイン療法（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマム、トシリズマブ等の生物学的製剤の投与）を受けていないリウマチ患者（本明細書において「ナイーブ患者」と表記する。）に対して抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）を投与して治療した場合に、DAS-28値の改善度（治療前のDAS-28値－治療16週後のDAS-28値）が、当該患者における抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）投与前のIL-7、IL-8、IL-12、IL-13、IP-10、およびVEGFの血清中濃度のlog値と有意な相関があることを見出した。ここで、DASとは、患者の痛みの訴えだけでなく、関節の検査や血液検査を組み合わせ、関節リウマチの症状の強さを総合的に評価し具体的な数値として表すものであり、DAS-28は28関節を調べた結果をいい、このほか44関節を調べるDAS-44等の指標も知られている。

(1-2) 線形単回帰分析によって、過去に抗サイトカイン療法を受けたリウマチ患者（本明細書において「スイッチ患者」と表記する。当該分野では「非ナイーブ患者」と表示されることもある。）に対して抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）を投与して治療した場合に、DAS-28値の改善度が、当該患者における抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）投与前のIL-1 β 、IL-5、IL-6、IL-7、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、FGFbasic、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 、およびVEGFの血清中濃度のlog値と有意な相関があることを見出した。

(1-3) 線形単回帰分析によって、ナীব患者に対して抗TNF- α 剤（例えば、例えば、エタネルセプト等）を投与して治療した場合に、DAS-28値の改善度が、当該患者における抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）投与前のIL-6およびIP-10の血清中濃度のlog値と有意な相関があることを見出した。

(1-4) 線形多重回帰分析によって、ナীব患者に対して抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）を投与して治療した場合に、DAS-28値の改善度が、当該患者における抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）投与前のIL-1 β 、IL-7、TNF- α 、およびsIL-6Rの血清中濃度のlog値の組み合わせと有意な相関性があることを見出した。

(1-5) 線形多重回帰分析によって、ナীব患者に対して抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）を投与して治療した場合に、DAS-28値の改善度が、当該患者における抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）投与前のIL-2、IL-15、sIL-6R、およびsTNFR1の血清中濃度のlog値の組み合わせと有意な相関性があることを見出した。

(2) 疾患活動性指標（治療16週後のDAS-28値）の解析

(2-1) 線形単回帰分析によって、ナীব患者に対して抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）を投与して治療した場合に、治療16週後のDAS-28値が、当該患者における抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）投与前のsgp130の血清中濃度と有意な相関性があることを見出した。

(2-2) 線形単回帰分析によって、スイッチ患者に対して抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）を投与して治療した場合に、治療16週後のDAS-28値が、当該患者における抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）投与前のsgp130の血清中濃度、並びにIL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-15、GM-CSF、IFN- γ 、およびTNF- α の血清中濃度のlog値と有意な相関性があることを見出した。

(2-3) 線形単回帰分析によって、ナীব患者に対して抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）を投与して治療した場合に、治療16週後のDAS-2

8値が、当該患者における抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）投与前のIL-9の血清中濃度のLog値と有意な相関性があることを見出した。

(2-4) 線形多重回帰分析によって、ナイーブ患者に対して抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）を投与して治療した場合に、治療16週後のDAS-28値が、当該患者における抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）投与前のsgp130の血清中濃度、並びにIL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR1、sTNFR11、IL-6、およびVEGFの血清中濃度のLog値の組み合わせと有意な相関性があることを見出した。

(2-5) 線形多重回帰分析によって、ナイーブ患者に対して抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）を投与して治療した場合に、治療16週後のDAS-28値が、当該患者における抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）投与前のsgp130の血清中濃度、並びにIL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR1、sTNFR11、およびIL-6の血清中濃度のLog値の組み合わせと有意な相関性があることを見出した。

(2-6) 線形多重回帰分析によって、スイッチ患者に対して抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）を投与して治療した場合に、治療16週後のDAS-28値が、当該患者における抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）投与前のsgp130の血清中濃度、並びにIP-10およびGM-CSFの血清中濃度のLog値の組み合わせと有意な相関性があることを見出した。

(2-7) 線形多重回帰分析によって、ナイーブ患者に対して抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）を投与して治療した場合に、治療16週後のDAS-28値が、抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）投与前のDAS-28値、並びにIL-6およびIL-13の血清中濃度のLog値の組み合わせと有意な相関性があることを見出した。

(2-8) 線形多重回帰分析によって、ナイーブ患者に対して抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）を投与して治療した場合に、治療16週後のDAS-28値が、抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）投与前のIL-9、

TNF- α およびVEGFの血清中濃度のLog値の組み合わせと有意な相関性があることを見出した。

(3) 寛解の可能性の解析

(3-1) ロジスチック多重回帰分析によって、ナীব患者に対して抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）を投与して治療した場合の寛解の可能性を、抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）投与前のsgp130の血清中濃度と、IP-10の血清中濃度のLog値と、sTNFR11の血清中濃度のLog値と、IL-6、IL-7、MCP-1またはIL-1 β の血清中濃度のLog値との組み合わせによって予測判定できることを見出した。

(3-2) ロジスチック多重回帰分析によって、スイッチ患者に対して抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）を投与して治療した場合の寛解の可能性を、抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ等）投与前のsgp130の血清中濃度と、IP-10の血清中濃度のLog値と、sTNFR11の血清中濃度のLog値と、IL-6またはIL-1 β の血清中濃度のLog値との組み合わせによって予測判定できることを見出した。

(3-3) ロジスチック多重回帰分析によって、ナীব患者に対して抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）を投与して治療した場合の寛解の可能性を、抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）投与前のDAS-28値と、VEGFおよびPDGF-bbの血清中濃度のLog値の組み合わせによって予測判定できることを見出した。

(3-4) ロジスチック多重回帰分析によって、ナীব患者に対して抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）を投与して治療した場合の寛解の可能性を、抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）投与前のDAS-28値と、MIP-1 α およびPDGF-bbの血清中濃度のLog値の組み合わせによっても予測判定できることを見出した。

(3-5) 線形多重回帰分析によって、ナীব患者に対して抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）を投与して治療した場合の寛解の可能性を、抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト等）投与前のIL-9およびTNF

− α の血清中濃度のL o g 値の組み合わせによっても予測判定できることを見出した。

[0012] 本発明は、これらの知見に基づいてさらに検討を重ねることによって完成された。したものである。詳細には、本発明は下記に掲げる態様の発明を提供する。

(項1) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで特定生物学的製剤による該患者の寛解を事前に判定する方法。

(項2) 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記特定マーカーはIP-10、sTNFR11、IL-6、IL-7、MCP-1およびIL-1 β からなる群より選択される少なくとも1つとsgp130との組み合わせを含む、項1に記載の方法。

(項3) 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記特定マーカーは(i) sgp130と、(ii) IP-10と、(iii) sTNFR11と、(iv) IL-6、IL-7、MCP-1またはIL-1 β との組み合わせを含む、項1または2に記載の方法。

(項4) 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記患者は過去に抗サイトカイン療法を受けている関節リウマチ患者であり、前記マーカーは(i) sgp130と、(ii) IP-10と、(iii) sTNFR11と、(iv) IL-6またはIL-1 β との組み合わせである、項1~3のいずれか1項に記載の方法。

(項5) 前記特定生物学的製剤は抗TNF- α 剤であり、前記特定マーカーはIL-9およびTNF- α の組み合わせ、またはVEGFもしくはMIP-1a、PDGFbbおよび前記患者の治療前の状態の指標の組み合わせを含む、項1に記載の方法。

(項6) 前記特定生物学的製剤は抗TNF- α 剤であり、前記特定マーカーはIL-9およびTNF- α の組み合わせを含む、項1または5に記載の方法。

(項7) 前記身体サンプルは血清である、項1~6のいずれか1項に記載の

方法。

(項7 A) 前記患者は過去に抗サイトカイン療法を受けている関節リウマチ患者である、項1～7のいずれか1項に記載の方法。

(項7 B) 前記患者は過去に抗サイトカイン療法を受けていない関節リウマチ患者である、項1～3または5～7のいずれか1項に記載の方法。

(項8) 前記患者の寛解の事前の判定は、前記特定マーカーの濃度の値もしくはそのlog値または前記患者の治療前の状態の指標を用いた回帰式で算出された寛解の確率に基づいて行われる、項1～項7、項7 Aまたは項7 Bのいずれか1項に記載の方法。

(項9) 前記回帰式での算出は、前記sgp130では濃度値を、および他の前記特定マーカーでは濃度のlog値を用いてなされる、項8に記載の方法。

(項10) 前記回帰式は回帰式(8)～(16)のいずれかから選択される、項9に記載の方法。なお、回帰式(8)～(16)の詳細は本明細書に記載される「1. 判定方法」に記載されている。

(項11) 項1～7、7 A、7 B、8～10のいずれか1項に記載の方法に従って前記特定生物学的製剤による寛解を事前に判定し、該寛解の確率が高い特定生物学的製剤を選択することにより前記患者に有効な生物学的製剤を選択する方法。

(項12) (A) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで特定生物学的製剤による該患者の寛解を事前に判定する工程と、(B) (A) 工程により該特定生物学的製剤により該患者が寛解すると判定された場合、該特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する関節リウマチ患者の治療方法。

(項13) (A) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで複数の特定生物学的製剤による該患者の寛解の確率を事前に算出する工程と、(B) (A) 工程により得られた寛解の確率が高い特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する関節リウマチ患者の治療

方法。

(項 1 3 A) 項 2 ~ 7、7 A、7 B、8 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の特徴を含む、項 1 2 または 1 3 に記載の方法。

(項 1 4) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して特定生物学的製剤による該患者の寛解を事前に判定する方法に用いられる、該特定マーカーを検出するための試薬を含む診断剤。

(項 1 5) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して複数の特定生物学的製剤による該患者の寛解の確率を事前に算出し、該寛解の確率が高い特定生物学的製剤を選択することにより該患者に有効な生物学的製剤を選択する方法に用いられる、該特定マーカーを検出するための試薬を含む診断剤。

(項 1 5 A) 項 2 ~ 7、7 A、7 B、8 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の特徴を含む、項 1 4 または 1 5 に記載の診断剤。

(項 1 6) 特定生物学的製剤を含む関節リウマチ患者を治療するための治療剤であって、該患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該特定生物学的製剤による該患者の寛解が事前に判定され、寛解すると判断された場合に該特定生物学的製剤が投与されることを特徴とする、治療剤。

(項 1 6 A) 複数の特定生物学的製剤を含む関節リウマチ患者を治療するための治療剤のセットであって、該患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該特定生物学的製剤による該患者の寛解の確率が事前に算出され、該寛解の確率が高い特定生物学的製剤が該患者に投与されることを特徴とする、治療剤のセット。

(項 1 6 B) 項 2 ~ 7、7 A、7 B、8 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の特徴を含む、項 1 6 に記載の治療剤または項 1 6 A に記載の治療剤のセット。

(項 1 7) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで該患者への特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定する方法。

(項 1 8) 前記特定生物学的製剤は抗 IL - 6 剤であり、前記特定マーカー

は IL-1 β 、IL-7、TNF- α および sIL-6R の組み合わせを含む、項 17 に記載の方法。

(項 19) 前記特定生物学的製剤は抗 TNF- α 剤であり、前記特定マーカーは IL-2、IL-15、sIL-6R、および sTNFR1 の組み合わせ、または IL-6 および IL-13 の組み合わせを含む、項 17 に記載の方法。

(項 20) 前記身体サンプルは血清である、項 17～19 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項 20A) 前記患者は過去に抗サイトカイン療法を受けていないリウマチ患者である、項 17～20 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項 20B) 前記患者は過去に抗サイトカイン療法を受けているリウマチ患者である、項 17～20 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項 21) 前記治療後の症状の改善度の事前の判定は、前記特定マーカーの濃度の値もしくはその log 値または前記患者の治療前の状態の指標を用いた回帰式で算出された寛解の確率に基づいて行われる、項 17～20、20A または 20B のいずれか 1 項に記載の方法。

(項 22) 前記回帰式での算出は、前記 sgp130 では濃度値を、および他の前記特定マーカーでは濃度の log 値を用いてなされる、項 21 に記載の方法。

(項 23) 前記回帰式は、回帰式 (1)～(2) のいずれかから選択される、項 22 に記載の方法。なお、回帰式 (1)～(2) の詳細は本明細書に記載される「1. 判定方法」に記載されている。

(項 24) 項 17～20、20A、20B、または 21～23 のいずれか 1 項に記載の方法に従って前記特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度事前に判定し、該治療後の症状の改善度が高い生物学的製剤を選択することにより前記患者に有効な生物学的製剤を選択する方法。

(項 25) (A) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで該患者への特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度

を事前に判定する工程と、(B) (A) 工程により判定された該改善度が所定の基準以上である場合、該特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する関節リウマチ患者の治療方法。

(項 2 6) (A) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで該患者への複数の特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定する工程と、(B) (A) 工程により得られた該改善度が高い特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する関節リウマチ患者の治療方法。

(項 2 6 A) 項 1 7 ~ 2 0、2 0 A、2 0 B、または 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の特徴を含む、項 2 5 または 2 6 に記載の方法。

(項 2 7) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定する方法に用いられる、該特定マーカーを検出するための試薬を含む診断剤。

(項 2 8) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への複数の特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定し、該改善度が高い特定生物学的製剤を選択することにより該患者に有効な生物学的製剤を選択する方法に用いられる、該特定マーカーを検出するための試薬を含む診断剤。

(項 2 8 A) 項 1 7 ~ 2 0、2 0 A、2 0 B、または 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の特徴を含む、項 2 7 または 2 8 に記載の診断剤。

(項 2 9) 特定生物学的製剤を含む関節リウマチ患者を治療するための治療剤であって、該関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度が事前に判定され、該改善度が所定の基準以上である場合に該特定生物学的製剤が投与されることを特徴とする、治療剤。

(項 2 9 A) 複数の特定生物学的製剤を含む関節リウマチ患者を治療するための治療剤のセットであって、該患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃

度を測定して該患者への該特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に算出し、該改善度が高い特定生物学的製剤が該患者に投与されることを特徴とする、治療剤のセット。

(項29B) 項17~20、20A、20B、または21~23のいずれか1項に記載の特徴を含む、項29に記載の治療剤または項28Aに記載の治療剤のセット。

(項30) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで該患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定する方法。

(項31) 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記特定マーカーはIL-8、Eotaxin、sTNFR1、sTNFR11、IL-6、VEGFおよびGM-CSFから選択される少なくとも1つと、sgp130と、IP-10との組み合わせを含む、項30に記載の方法。

(項32) 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記特定マーカーはsgp130、IL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR1、sTNFR11およびIL-6の組み合わせ、またはsgp130、IL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR1、sTNFR11、IL-6およびVEGFの組み合わせを含み、前記患者は過去に抗サイトカイン療法を受けていないリウマチ患者である、項30または31に記載の方法。

(項33) 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記特定マーカーはsgp130、IP-10、およびGM-CSFの組み合わせを含み、前記患者は過去に抗サイトカイン療法を受けているリウマチ患者である、項30または31に記載の方法。

(項34) 前記特定生物学的製剤は抗TNF- α 剤であり、前記特定マーカーはIL-9、TNF- α およびVEGFの組み合わせ、またはIL-6およびIL-13の組み合わせを含む、項30に記載の方法。

(項34A) 前記患者は過去に抗サイトカイン療法を受けていないリウマチ患者である、項34に記載の方法。

(項34B) 前記患者は過去に抗サイトカイン療法を受けているリウマチ患者である、項34に記載の方法。

(項35) 前記身体サンプルは血清である、項30～34、34Aまたは34Bのいずれか1項に記載の方法。

(項36) 前記治療後の疾患活動性指標の事前の判定は、前記特定マーカーの濃度の値もしくはそのlog値または前記患者の治療前の状態の指標を用いた回帰式で算出された治療後の疾患活動性指標に基づいて行われる、項30～34、34A、34Bまたは35のいずれか1項に記載の方法。

(項37) 前記回帰式での算出は、前記sgp130では濃度値を、および他の前記特定マーカーでは濃度のlog値を用いてなされる、項36に記載の方法。

(項38) 前記回帰式は、回帰式(3)～(7)のいずれかから選択される、項37に記載の方法。なお、回帰式(3)～(7)の詳細は本明細書に記載される「1. 判定方法」に記載されている。

(項39) 項30～34、34A、34Bまたは35のいずれか1項に記載の方法に従って前記患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定し、該疾患活動性指標が所定の基準より低い生物学的製剤を選択することにより前記患者に有効な生物学的製剤を選択する方法。

(項40) (A) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで関節リウマチ患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定する工程と、(B) (A)工程により該疾患活動性指標が所定の基準以下である場合、該特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する関節リウマチ患者の治療方法。

(項41) (A) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで関節リウマチ患者への複数の特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定する工程と、(B) (A)工程により得られた該疾患活動性指標が低い特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する関節リウマチ患者の治療方法。

(項41A) 項30～34、34A、34Bまたは35のいずれか1項に記載の特徴を含む、項40または41に記載の方法。

(項42) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定する方法に用いられる、該特定マーカーを検出するための試薬を含む診断剤。

(項43) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への複数の特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定し、該疾患活動性指標が低い特定生物学的製剤を選択することにより該患者に有効な生物学的製剤を選択する方法に用いられる、該特定マーカーを検出するための試薬を含む診断剤。

(項43A) 項30～34、34A、34Bまたは35のいずれか1項に記載の特徴を含む、項42または43に記載の診断剤。

(項44) 特定生物学的製剤を含む関節リウマチ患者を治療するための治療剤であって、該患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標が事前に判定され、該疾患活動性指標が所定の基準以下である場合に該特定生物学的製剤が投与されることを特徴とする、治療剤。

(項44A) 複数の特定生物学的製剤を含む関節リウマチ患者を治療するための治療剤のセットであって、該患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への複数の特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定し、該疾患活動性指標が低い特定生物学的製剤が投与されることを特徴とする、治療剤のセット。

(項44B) 項30～34、34A、34Bまたは35のいずれか1項に記載の特徴を含む、項44に記載の治療剤または項44Aに記載の治療剤のセット。

別の局面では、本発明は以下をも提供する。

項A1. 関節リウマチ患者への炎症性サイトカインを標的にした生物学的

製剤による治療効果を予測判定する方法であって、

生物学的製剤の投与前の関節リウマチ患者から採取された血清における、s g p 1 3 0、I P - 1 0、s T N F R I、s T N F R I I、G M - C S F、I L - 1 β 、I L - 2、I L - 5、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 9、I L - 1 0、I L - 1 2、I L - 1 3、I L - 1 5、E o t a x i n、V E G F、M C P - 1、T N F - α 、I F N - γ 、F G F b a s i c、P D G F - b b、s I L - 6 R、およびM I P - 1 α よりなる群から選択される少なくとも1種の特定マーカーの濃度を測定する工程を含むことを特徴とする、判定方法。

項A 2. トシリズマブによる寛解の可能性を予測判定する方法であって、

前記特定マーカーが、s g p 1 3 0、I P - 1 0、s T N F R I I、I L - 6、I L - 7、M C P - 1およびI L - 1 β よりなる群から選択される少なくとも1種である、項A 1に記載の判定方法。

項A 3. 前記特定マーカーとして少なくともs g p 1 3 0を使用する、項A 2に記載の判定方法。

項A 4. トシリズマブが投与される患者が、過去に抗サイトカイン療法を受けていない関節リウマチ患者であって、

前記特定マーカーが、(i) s g p 1 3 0と、(i i) I P - 1 0と、(i i i) s T N F R I Iと、(i v) I L - 6、I L - 7、M C P - 1またはI L - 1 β との組み合わせである、項A 2またはA 3に記載の判定方法。

項A 5. トシリズマブが投与される患者が、過去に抗サイトカイン療法を受けている関節リウマチ患者であって、

前記特定マーカーが、(i) s g p 1 3 0と、(i i) I P - 1 0と、(i i i) s T N F R I Iと、(i v) I L - 6またはI L - 1 β との組み合わせである、項A 2またはA 3に記載の判定方法。

項A 6. 過去に抗サイトカイン療法を受けていないリウマチ患者において、エタネルセプトによる寛解の可能性を予測判定する方法であって、

前記特定マーカーが、I L - 9、T N F - α 、V E G F、P D G F - b b

、およびMIP-1 α よりなる群から選択される少なくとも1種である、項A1に記載の判定方法。

項A7. 前記特定マーカーが、IL-9およびTNF- α の組み合わせ、VEGFおよびPDGF-bbの組み合わせ、或いはMIP-1 α およびPDGF-bbの組み合わせである、項A6に記載の判定方法。

項A8. 過去に抗サイトカイン療法を受けていないリウマチ患者において、トシリズマブによる治療後の疾患活動性指標を予測判定する方法であって、

前記特定マーカーが、sgp130、IL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR1、sTNFR11、IL-6、およびVEGFよりなる群から選択される少なくとも1種である、項A1に記載の判定方法。

項A9. 前記特定マーカーが、sgp130、IL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR1、sTNFR11、およびIL-6の組み合わせ、或いはsgp130、IL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR1、sTNFR11、IL-6、およびVEGFの組み合わせである、項A8に記載の判定方法。

項A10. 過去に抗サイトカイン療法を受けているリウマチ患者において、トシリズマブによる治療後の疾患活動性指標の値を予測判定する方法であって、

前記特定マーカーが、sgp130、IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-15、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 、およびIP-10よりなる群から選択される少なくとも1種である、項A1に記載の判定方法。

項A11. 前記特定マーカーが、sgp130、IP-10、およびGM-CSFの組み合わせである、項A10に記載の判定方法。

項A12. 過去に抗サイトカイン療法を受けていないリウマチ患者において、エタネルセプトによる治療後の疾患活動性指標の値を予測判定する方法であって、

前記特定マーカーが、IL-9、IL-6、IL-13、TNF- α およ

びVEGFよりなる群から選択される少なくとも1種である、項A1に記載の判定方法。

項A13. 前記特定マーカーが、IL-9、TNF- α およびVEGFの組み合わせ、或いはIL-6およびIL-13の組み合わせである、項A12に記載の判定方法。

項A14. 過去に抗サイトカイン療法を受けていないリウマチ患者において、トシリズマブによる治療後の症状の改善度を予測判定する方法であって、

前記特定マーカーが、IL-7、IL-8、IL-12、IL-13、IP-10、VEGF、IL-1 β 、TNF- α 、およびsIL-6Rよりなる群から選択される少なくとも1種である、項A1に記載の判定方法。

項A15. 前記特定マーカーが、IL-1 β 、IL-7、TNF- α 、およびsIL-6Rの組み合わせである、項A14に記載の判定方法。

項A16. 過去に抗サイトカイン療法を受けているリウマチ患者において、トシリズマブによる治療後の症状の改善度を予測判定する方法であって、

前記特定マーカーが、IL-1 β 、IL-5、IL-6、IL-7、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、FGFbasic、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 、およびVEGFよりなる群から選択される少なくとも1種である、項A1に記載の判定方法。

項A17. 過去に抗サイトカイン療法を受けていないリウマチ患者において、エタネルセプトによる治療後の症状の改善度を予測判定する方法であって、

前記特定マーカーが、IL-6、IP-10、IL-2、IL-13、IL-15、sIL-6R、およびsTNFR1よりなる群から選択される少なくとも1種である、項A1に記載の判定方法。

項A18. 前記特定マーカーが、IL-2、IL-15、sIL-6R、およびsTNFR1の組み合わせ、或いはIL-6およびIL-13の組み合わせである、項A17に記載の判定方法。

項 A 1 9. トシリズマブおよびエタネルセプトよりなる生物学的製剤の中から、過去に抗サイトカイン療法を受けていないリウマチ患者において治療により有効な生物学的製剤を選択する方法であって、

項 A 4 に記載の判定方法に従って、トシリズマブによる寛解の可能性を予測判定する工程、

項 A 6 に記載の判定方法に従って、エタネルセプトによる寛解の可能性を予測判定する工程、および

前記工程で予測判定されたトシリズマブによる寛解の可能性とエタネルセプトによる寛解の可能性を対比し、寛解の可能性が高い生物学的製剤を選択する工程

を含む、生物学的製剤の選択方法。

項 A 2 0. トシリズマブおよびエタネルセプトよりなる生物学的製剤の中から、過去に抗サイトカイン療法を受けていないリウマチ患者において治療により有効な生物学的製剤を選択する方法であって、

項 A 1 0 または A 1 1 に記載の判定方法に従って、トシリズマブによる治療後の疾患活動性指標を予測判定する工程、

項 A 1 2 または A 1 3 に記載の判定方法に従って、エタネルセプトによる治療後の疾患活動性指標を予測判定する工程、および

前記工程で予測判定されたトシリズマブによる治療後の疾患活動性指標とエタネルセプトによる治療後の疾患活動性指標を対比し、治療後の疾患活動性指標が低い生物学的製剤を選択する工程

を含む、生物学的製剤の選択方法。

項 A 2 1. トシリズマブおよびエタネルセプトよりなる生物学的製剤の中から、過去に抗サイトカイン療法を受けていないリウマチ患者において治療により有効な生物学的製剤を選択する方法であって、

項 A 1 4 または A 1 5 に記載の判定方法に従って、トシリズマブによる治療後の症状の改善度を予測判定する工程、

項 A 1 7 または A 1 8 に記載の判定方法に従って、エタネルセプトによる

治療後の症状の改善度を予測判定する工程、および

前記工程で予測判定されたトシリズマブによる治療後の症状の改善度とエタネルセプトによる治療後の症状の改善度を対比し、治療後の症状の改善度が高い生物学的製剤を選択する工程

を含む、生物学的製剤の選択方法。

項A22. 関節リウマチ患者への炎症性サイトカインを標的にした生物学的製剤による治療効果を予測判定するための診断剤であって、

s g p 1 3 0、I P - 1 0、s T N F R I、s T N F R I I、G M - C S F、I L - 1 β 、I L - 2、I L - 5、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 9、I L - 1 0、I L - 1 2、I L - 1 3、I L - 1 5、E o t a x i n、V E G F、M C P - 1、T N F - α 、I F N - γ 、F G F b a s i c、P D G F - b b、s I L - 6 R、およびM I P - 1 α よりなる群から選択される少なくとも1種のマーカーを検出可能な試薬を含む、診断剤。

本発明において、上各項に記載される1または複数の特徴は、明示された組み合わせに加え、さらに組み合わせて提供され得ることが意図される。当業者は、本発明のさらなる実施形態および利点を、必要に応じて以下の詳細な説明を参酌することで理解することができる。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、I L - 6、T N F - α 等の炎症性サイトカインを標的にした生物学的製剤（本明細書において、特に断らない限り「生物学的製剤」という）を投与する前に、関節リウマチ患者に対する治療効果を正確に推測することができ、当該生物学的製剤によって関節リウマチが完全寛解状態になるか否かを高い精度で判定することができる。さらに、本発明によれば、当該生物学的製剤の投与前に、関節リウマチ患者に対する症状の改善度を正確に判定することもでき、当該生物学的製剤による治療効果を見越した適切な治療方針を立てることが可能になる。また、本発明によれば、治療前の関節リウマチ患者にとって、どの生物学的製剤の投与が最も効果的であるかを予測することもできるので、患者毎に最適な生物学的製剤を選択して、患者

毎に最も有効な治療方針を立てることも可能になる。本発明では、抗IL-6剤と抗TNF- α 剤とでは患者に対する効果が異なることが明確に理解することができ、予測することができ、抗IL-6剤が有効な患者に抗IL-6剤を投与することができ、抗TNF- α 剤が有効な患者に抗TNF- α 剤を投与することができるようになった。抗IL-6剤と抗TNF- α 剤とでは作用機構が異なっているところ、本発明ではその相違を明確に治療前に判定することができるため、従来では不可能であった質の高い関節リウマチ治療が達成される。

[0014] このように、本発明を利用することにより、生物学的製剤の投与が有効な関節リウマチ患者を識別することができるので、患者にとっては治療費の抑制、治療効果の予測による安心感の付与等のメリットがあり、医師にとっても生物学的製剤の有効性の正確な予測に基づく適切な治療方針の確立が可能になる。

[0015] さらに、本発明では、汎用性に乏しく複雑で時間を要する遺伝子解析等を必要とせず、血清中の特定のサイトカイン、ケモカイン、および／または可溶性受容体の濃度を指標として使用するので、既存の測定法を用いて簡便且つ廉価に、炎症性サイトカインを標的にした生物学的製剤の有効性を患者毎に事前に推測することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]抗IL-6剤（トシリズマブ）療法を受けたナীব患者を対象として、治療前に回帰式（4）によって算出された治療16週後のDAS-28値の予測値と、治療16週後のDAS-28値の実際値との対比を行った結果を示す図である。

[図2]抗IL-6剤（トシリズマブ）療法を受けたスイッチ患者を対象として、治療前に回帰式（5）によって算出された治療16週後のDAS-28値の予測値と、治療16週後のDAS-28値の実際値との対比を行った結果を示す図である。

[図3]抗TNF- α 剤（エタネルセプト）療法を受けたナীব患者を対象と

して、治療前に回帰式（7）によって算出された治療16週後のDAS-28値の予測値と、治療16週後のDAS-28値の実際値との対比を行った結果を示す図である。

[図4]抗IL-6剤（トシリズマブ）療法を受けたナイーブ患者における、治療前のDAS-28値（PreDAS-28 score）と、治療前のDAS-28値から16週後のDAS-28値を差し引いた値（PreDAS-28score-16W DAS-28 score）の関係を示す図である。

[図5]抗IL-6剤（トシリズマブ）治療患者および抗TNF- α 剤（エタネルセプト）治療患者のトライアルプロファイルを示す図である。

[図6-1]図6-1～6-4は、サイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体の血清中濃度について、健常者と関節リウマチ患者のクリニカルベースラインの個体群統計を示す図である。

[図6-2]図6-1～6-4は、サイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体の血清中濃度について、健常者と関節リウマチ患者のクリニカルベースラインの個体群統計を示す図である。

[図6-3]図6-1～6-4は、サイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体の血清中濃度について、健常者と関節リウマチ患者のクリニカルベースラインの個体群統計を示す図である。

[図6-4]図6-1～6-4は、サイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体の血清中濃度について、健常者と関節リウマチ患者のクリニカルベースラインの個体群統計を示す図である。

[図7]抗IL-6剤（トシリズマブ）治療患者および抗TNF- α 剤（エタネルセプト）治療患者における、治療前のDAS-28値と治療16週後のDAS-28値の関係を示す図である。

[図8]抗TNF- α 剤（エタネルセプト）療法を受けたナイーブ患者における、エタネルセプト療法の治療16週後のDAS-28の実際値と、抗IL-6剤（トシリズマブ）療法を受けたと仮定して推測される治療16週後のDAS-28値の予測値との関係を示す図である。

[図9]寛解と非寛解の患者について、血清中のs g p 1 3 0濃度と治療前のDAS-28値の関係を分析した結果を示す図である。

[図10]同じ試料に対するDAS28-CRPの値とDAS28-ESRの値とを比較した相関図である。

[図11]s g p 1 3 0単独でのROCカーブおよびこれに加えl o g I L - 6、l o g I P - 1 0およびl o g T N F R I Iをも考慮して算出したROCグラフを示す。Aはナীব患者、Bはスイッチ患者を示す。太線はs g p 1 3 0、l o g I L - 6、l o g I P - 1 0およびl o g T N F R I IについてのROC曲線を示し、薄線はs g p 1 3 0のみでのROC曲線を示す（図中にも矢印で示す）。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、本発明を最良の形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）で言及される用語は、特に言及しない限りその複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。本明細書において使用される用語はまた、特に言及しない限り当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。従って、通常用いられる意味と異なって定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書の説明と当該分野の説明との相違がある場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0018] 1. 判定方法

本発明は、関節リウマチ患者への炎症性サイトカインを標的にした生物学的製剤による治療の有効性（例えば、寛解の可能性、治療後の症状の改善度、疾患活動性指標等）を判定する方法を提供する。

[0019] 1つの実施形態では、本発明の方法は、関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで生物学的製剤（本明細書では以下

に述べる「特定マーカー」との対比で言及する場合「特定生物学的製剤」ともいう。)による該患者の寛解を事前に判定する方法を含む。別の実施形態では、本発明の方法は、関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで該患者への特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定する方法を含む。他の実施形態では、本発明は、関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで該患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定する方法を含む。

[0020] 本明細書において「身体サンプル」とは、患者の身体から採取される任意のサンプルをいい、例えば、血清、血液、尿、唾液等を含むがこれらに限定されない。本発明では、好ましくは血清が使用される。従って、本発明の好ましい実施形態では、生物学的製剤の投与前の関節リウマチ患者から採取された血清を用いて、本発明の方法が実施される。

[0021] 本発明において、特定生物学的製剤の治療の有効性を判定するために使用されるマーカー（本発明では「特定マーカー」ともいう）としては、s g p 1 3 0、I P - 1 0、s T N F R I、s T N F R I I、G M - C S F、I L - 1 β 、I L - 2、I L - 5、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 9、I L - 1 0、I L - 1 2、I L - 1 3、I L - 1 5、E o t a x i n、V E G F、M C P - 1、T N F - α 、I F N - γ 、F G F b a s i c、P D G F - b b、s I L - 6 R、およびM I P - 1 α よりなる群から選択される1種または2種以上を挙げることができる。必要な場合、「特定マーカー」として患者の治療前の状態の指標（例えば、治療前のD A S 2 8スコア等）を使用してもよい。したがって、本発明では「特定マーカー」といった場合患者の治療前の状態の指標も包含される。

[0022] 好ましい実施形態では、抗I L - 6剤に使用し得る特定マーカーは、s g p 1 3 0、l o g I L - 6、l o g I L - 8、l o g E o t a x i n、l o g I P - 1 0、l o g V E G F、l o g s T N F R - I、およびl o g s T N F R - I Iを含む。これらのマーカーを用いると、ナイーブ患者で16週

のDAS28-CRPスコア等の将来の治療に関する指標を予測することができる。

[0023] 別の好ましい実施形態では、抗IL-6剤に使用し得る特定マーカーは、sgp130、logGM-CSF、およびlogIP-10を含む。これらのマーカーを用いると、スイッチ患者で16週のDAS28-CRPスコア等の将来の治療に関する指標を予測することができる。

[0024] 好ましい実施形態では、抗TNF- α 剤に使用し得る特定マーカーは、logIL-9、logVEGFおよびlogTNF- α を含む。これらのマーカーは、ナイーブ患者で16週のDAS28-CRPスコアの予測において有効である。

[0025] 本発明の判定方法では、本発明の特定マーカーの身体サンプル中の濃度を用いて判定が行われることから、本発明の方法は、特定マーカーの身体サンプル中（例えば、血清中）の濃度を測定する工程を包含する。以下、本発明の判定方法について詳述する。

[0026] 判定対象となる生物学的製剤

本発明の判定方法は、関節リウマチ患者に対して、炎症性サイトカインを標的にした生物学的製剤の治療効果を予測判定する方法である。

[0027] 本発明の判定方法では、炎症性サイトカインを標的にした生物学的製剤としては、関節リウマチの治療に使用される生物学的製剤であることに制限されず、使用する生物学的製剤の種類に応じて、その治療効果を予測判定することができる。炎症性サイトカインを標的にした生物学的製剤としては、例えば、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等が挙げられる。

[0028] 好ましい実施形態では、抗IL-6剤および抗TNF- α 剤を含む生物学的製剤の治療効果を予測判定する。以下、抗IL-6剤および抗TNF- α 剤をさらに詳述する。

[0029] 本明細書で使用される「抗IL-6剤」とは、IL-6シグナル伝達経路を抑制することによって、関節リウマチを治療することができる医薬をいう。抗IL-6剤としては、具体的には、ヒト化抗IL-6受容体抗体、抗I

IL-6抗体等が挙げられる。ヒト化抗IL-6受容体抗体の具体例としては、トシリズマブ、サリルマブ等が挙げられ、抗IL-6抗体の具体例としては、シルクマブ、オロキズマブ等が挙げられる。

[0030] 本明細書で使用される「抗TNF- α 剤」とは、TNF- α シグナル伝達経路を抑制することによって、関節リウマチを治療することができる医薬をいう。抗TNF- α 剤としては、具体的にはヒトIgG1のFc領域とヒト腫瘍壊死因子II型受容体の細胞外ドメインのサブユニット2量体とからなるヒト型可溶性TNF/LT α レセプター、抗TNF- α 抗体等が挙げられる。ヒト型可溶性TNF/LT α レセプターの具体例としてはエタネルセプトが挙げられ、抗TNF- α 抗体の具体例としては、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ等が挙げられる。

[0031] これらの生物学的製剤の中でも、本発明の判定方法において適用される好ましいものとして、ヒト化抗IL-6受容体抗体、およびヒト型可溶性TNF/LT α レセプター、さらに好ましくはトシリズマブおよびエタネルセプトが挙げられるがこれらに限定されない。

[0032] 本発明で特定マーカーとして採用された特定のサイトカイン、ケモカイン、および/または可溶性受容体は、いずれも関節リウマチに関連がある分子である。関節リウマチは多因子疾患と呼ばれているが、特定の原因が判明すればその原因に対して有効な治療剤を投与することによって適切に治療することができると考えられている。この考え方を応用したものが生物学的製剤である。関節リウマチの原因は通常サイトカインであることから、生物学的製剤を用いた治療は「抗サイトカイン療法」とも呼ばれている。

[0033] 生物学的製剤は一般に、活性を改変する標的が特定されており、その特定の標的を改変する（例えば、結合因子の標的への結合を抑制する）ことで関節リウマチの症状が抑制される。関節リウマチの治療標的として、IL-6およびTNF- α 等が知られており、対応する薬剤はそれぞれ抗IL-6剤および抗TNF- α 剤等としてカテゴリー化されている。IL-6シグナル伝達経路では、IL-6によってIL-6シグナル伝達が活性化され、最終

的には関節リウマチの症状が生じる。TNF- α シグナル伝達経路では、TNF- α によってTNF- α シグナル伝達が活性化され最終的には関節リウマチの症状が生じる。抗IL-6剤は、IL-6シグナル伝達を抑制することで治療効果（例えば、関節リウマチを鎮静化させる効果）を発揮するものであり、抗TNF- α 剤は、TNF- α シグナル伝達を抑制することで治療効果（例えば、関節リウマチを鎮静化させる効果）を発揮するものであり、標的が異なる他の生物学的製剤でも同様の関係がある。このように、生物学的製剤は、治療標的となる因子のシグナル伝達を関節リウマチの症状が生じるのとは反対の方向へと作用することで治療効果を発揮するものである。

[0034] 抗IL-6剤は、その種類（例えば、抗IL-6抗体、抗IL-6受容体抗体等）に拘わらず、いずれもIL-6とIL-6受容体との結合を何らかの様式で抑制するという意味で同様の作用機構で治療効果を発揮するものである。IL-6シグナル伝達が抑制された後の反応は、その抑制形式に拘わらず同様であると理解されるため、関節リウマチの治療過程に関する生体内の反応についても、抗IL-6剤の種類に拘わらず同様であるといえる。従って、抗IL-6剤に属するある治療剤についての生体内の反応に関する知見は、同一のカテゴリーに属する他の治療剤（例えば、ある治療剤がヒト化抗IL-6受容体抗体であれば、他の種類のヒト化抗IL-6受容体抗体またはIL-6に対する抗体、断片、誘導体等）にも適用され得ることが理解される。

[0035] 例えば、IL-6のシグナル伝達で、IL-6はIL-6Rに結合しさらにその複合体はgp130に結合して、gp130を介して細胞内にIL-6のシグナルが伝達されることが知られている（Rose-John S (2012) Int. J. Biol. Sci 8:1237-1247）。sIL-6RもIL-6と結合しgp130を介してシグナルが伝達される。このため血中のsIL-6Rは阻害分子ではなく増強因子となる。他方sgp130はIL-6/IL-6Rの複合体を結合するためIL-6の阻害分子となる。本発明の結果から、本発明者らはsIL-6R、sgp130いずれも*in vivo*におけるIL-6阻害

療法に関連することを明らかにした。IL-6阻害治療においてsIL-6Rは血中基準が高いと有効性が低く、sgp130は高いと有効性が高くなることが実施例の結果からも導き出すことができる。

[0036] 本発明では、トシリズマブでの知見からsgp130が抗IL-6剤の治療予測のためのマーカーとして使用し得ることが判明している。上述した当該分野における知見を含むsgp130とIL-6シグナル伝達との関係から、当業者にはどの抗IL-6剤でも同様の生体内の反応が生じるものと理解される。従って、今般トシリズマブで得られたsgp130に関する知見は、他の抗IL-6剤においても同様に適用し得ると当業者に理解される。

[0037] 本発明では、sgp130は、抗IL-6剤による患者の寛解および疾患活動性指標の予測に用いることができることが判明している。このほか抗IL-6剤に関する各種予測に関して、sgp130以外にも以下のマーカーが利用可能であることが判明している。

・寛解の可能性の予測：IP-10、sTNFR1I、IL-6、IL-7、MCP-1、およびIL-1 β

・症状の改善度の予測：IL-1 β 、IL-7、TNF- α およびsIL-6R

・疾患活動性指標の予測：IL-8、Eotaxin、sTNFR1、sTNFR1I、IL-6、VEGF、GM-CSFおよびIP-10

[0038] これらのマーカーは、関節リウマチの病態に関する因子（サイトカイン、ケモカイン、および／または可溶性受容体）である。従って、抗IL-6剤であるトシリズマブで関連性が高いと見出されたこれらのマーカーは、IL-6阻害療法（トシリズマブ、シルクマブ等）のそれぞれの予測に関して共通の情報であるといえる。よって、本発明の実施例で得られたトシリズマブについて得られた回帰式はいずれも、他の抗IL-6剤についても、そのままあるいは微調整を施した上で使用し得ることが理解される。各種抗IL-6剤については、回帰式について本発明で開示した詳細な数値が適用できない場合もありうる。そのような場合でも、当業者は、本明細書の記載および

実際に得られた臨床データをもとに、必要に応じて後ろ向き解析等のさらなる分析を行いその特定の抗IL-6剤についての回帰式を作成することができる。

[0039] 本発明では、sgp130を寛解および疾患活動性指標の予測に用いることができること自体従前の知見にかんがみると顕著な特徴であるといえる。この点に加え、寛解に至るか否かの予測についてより詳細に検討すると、sgp130とそれ以外の上述のマーカとの組み合わせで判定をすると、AUC (Area Under Curve) が約0.8を超える精度、場合によっては約0.9の精度を示すことが本発明において明らかになった(表12~13参照)。このように、本発明によって従来にない精度で極めて正確に予測判定することができることが示されている。

[0040] 抗TNF- α 剤についても抗IL-6剤と同様の説明を行うことができ、本発明で得た知見をもとに抗TNF- α 剤に関する共通の情報を説明することができる。以下説明する。

[0041] 抗TNF- α 剤もまた、その種類(例えば、ヒトIgG1のFc領域とヒト腫瘍壊死因子II型受容体の細胞外ドメインのサブユニット2量体からなるヒト型可溶性TNF/LT α レセプター、抗TNF- α 抗体)に拘わらず、いずれもTNF- α とTNF- α 受容体との結合が何らかの様式で抑制されるという意味で同様の作用機構で治療効果を発揮するものである。TNF- α シグナル伝達が抑制された後の反応は、その抑制形式に拘らず同様であると理解されるため、関節リウマチの治療過程に関する生体内の反応も、抗TNF- α 剤の種類に拘らず同様である。従って、抗TNF- α 剤に属するある治療剤についての生体内の反応に関する知見は、同一のカテゴリーに属する他の治療剤(例えば、ある治療剤がヒト型可溶性TNF/LT α レセプターであれば、他の種類のヒト型可溶性TNF/LT α レセプターまたは抗TNF- α 抗体、断片、誘導體等)にも適用され得ることが理解される。

[0042] 本発明では、抗TNF- α 剤について、各種予測に関して、以下のマーカーが利用可能であることが判明している。

- ・寛解の可能性の予測：IL-9、TNF- α 、VEGF、MIP-1a、PDGFbb
- ・症状の改善度の予測：IL-2、IL-15、sIL-6R、sTNFR1、IL-6、IL-13
- ・疾患活動性指標の予測：IL-9、TNF- α 、VEGF、IL-6、IL-13

[0043] これらのマーカーは、関節リウマチの病態に関する因子（サイトカイン、ケモカイン、および／または可溶性受容体）であることが知られている。従って、TNF- α であるエタネルセプトで関連性が高いと見出されたこれらのマーカーは、TNF- α 阻害療法（エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、およびセルトリズマブ等）のそれぞれの予測に関して共通の情報である。よって、本発明の実施例で得られたエタネルセプトについて得られた回帰式はいずれも、他の抗TNF- α 剤についても、そのままあるいは微調整を施した上で使用できる。各種抗TNF- α 剤については、回帰式について本発明で開示した詳細な数値が適用できない場合もありうる。そのような場合でも、当業者は、本明細書の記載および実際に得られた臨床データをもとに、必要に応じて後ろ向き解析等のさらなる分析を行いその特定の抗TNF- α 剤についての回帰式を作成することができる。

[0044] 本発明では、VEGFもしくはMIP-1a、PDGFbbおよび関節リウマチ患者の治療前の状態の指標のほか、IL-9およびTNF- α の組み合わせが関節リウマチの寛解の事前の判定に使用することが判明している。ここで、患者の治療前の状態の指標としては、投与前のDAS-28値等を使用することができるがこれに限定されない。このようなIL-9およびTNF- α の組み合わせでも、AUCが0.745と比較的高い値を示している。このような特定の2つのマーカー、しかも、抗IL-6剤とは異なる2つのマーカーでの抗TNF- α 剤の寛解の予測は従来の治療技術ではできなかったことである。

[0045] 本発明ではまた、抗IL-6剤の治療効果を予測するためのマーカーと、

抗TNF- α 剤の治療効果を予測するためのマーカーとが全く異なるものであったことが見出された。この点は、関節リウマチが1つの疾患としてとられ、均一的な治療がなされている現状の治療の枠組みからは予想されていなかったことである。他方で、関節リウマチは多因性の疾患であり、生物学的製剤はその原因を直接標的にするものである。従来はこれらの原因が相互に独立しているのか関連しているのか不明であった。しかしながら、本発明の知見により、抗IL-6剤と抗TNF- α 剤の治療効果を予測するためのマーカーが異なっていることが見出されたことから、関節リウマチの原因として、IL-6シグナル伝達とTNF- α シグナル伝達とは独立している蓋然性の高いことが判明した。このような知見は従来知られていなかった知見であり、本発明は、発明者の知る限り、患者毎に適切な生物学的製剤が存在することを初めて報告するものである。本発明の知見により、関節リウマチにおいてパーソナライズドメディスン（患者毎にその患者に適切な治療剤を選択して治療する方法）による治療が可能であることが示された。

[0046] なお、エタネルセプト等のTNF- α 阻害療法では、単独では患者が寛解しないことが多いことから、通常メトトレキサート投与と併用して治療がなされる。そして、メトトレキサートは、TNF- α 経路は抑制せずIL-6経路を抑制することが知られている（Nishina N et al., Clin Rheumatol. 2013 Nov;32(11):1661-6）。そのことと、本発明ではメトトレキサートと併用して治療がなされた患者を対象に調査がなされていることから、本発明で見出された抗TNF- α 剤に関するマーカーの一部は、抗IL-6剤のマーカーと重複していることがあり得る。このような場合、抗IL-6剤のマーカーと重複するマーカーを除いて予測判定することが好ましい。このような抗IL-6剤のマーカーと重複するマーカーは、必要に応じて多量変数解析やロジスチック解析で排斥することができる。

[0047] 判定対象となる患者

本発明の判定方法では、前記生物学的製剤を投与する前の関節リウマチ患者において、前記生物学的製剤の投与が有効であるか否かを判定する。

[0048] また、本発明の判定方法において、対象となる関節リウマチ患者については、前記生物学的製剤の投与前である限り、特に制限されることなく、メトトレキサート等のDMARDsの投与薬を受けているか否かの別や、過去の抗サイトカイン療法（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマム、トシリズマブ等の投与）の投与履歴も問わない。より詳細な判定結果が必要である場合は、本発明の判定方法では、過去の生物学的製剤の投与履歴に応じて所望の特定マーカを選択することにより、生物学的製剤による治療効果を予測判定することができる。

[0049] 特定マーカ

本発明の判定方法では、前記関節リウマチ患者の血清におけるs g p 1 3 0 (soluble gp130)、I P - 1 0 (interferon-inducible protein 10)、s T N F R I (soluble receptors for tumor necrosis factor type I)、s T N F R I I (soluble receptors for tumor necrosis factor type II)、G M - C S F (granulocyte macrophage colony-stimulating factor)、I 6 (interleukin-6)、I L - 7 (interleukin-7)、I L - 8 (interleukin-8)、I L - 9 (interleukin-9)、I L - 1 0 (interleukin-10)、I L - 1 2 (interleukin-12)、I L - 1 3 (interleukin-13)、I L - 1 5 (interleukin-15)、E o t a x i n、V E G F (vascular endothelial growth factor)、M C P - 1 (monocyte chemotactic protein-1)、T N F - α (tumor necrosis factor- α)、I F N - γ (interferon- γ)、F G F b a s i c (basic fibroblast growth factor)、P D G F - b b (platelet-derived growth factor bb)、s I L - 6 R (soluble receptors for interleukin-6)、およびM I P - 1 α (macrophage inflammatory protein-1 α) よりなる群から選択される1種または2種以上を特定マーカ（本明細書では、「判定マーカ」ともいう。）として使用する。

[0050] 本発明の判定方法において、前述する特定のサイトカイン、ケモカイン、および可溶性受容体の中の1種を単独で特定マーカとしてもよいが、より高い精度で生物学的製剤による治療効果を予測判定するという観点から、こ

れらの中の2種以上を組み合わせることで特定マーカーとすることが好ましい。さらに、本明細書で示された判定精度の高いセットの特定マーカーを使用することがより好ましい。

[0051] 前記特定マーカーは、予測判定する治療効果の内容、投与する生物学的製剤の種類、過去の生物学的製剤の投与履歴等に応じて、適宜選択して使用される。以下、予測判定する治療効果（治療後の症状の改善度、寛解の可能性、疾患活動性指標）の内容毎に、特定マーカーとして好ましい例を具体的に示す。

[0052] <生物学的製剤の治療後の症状の改善度（疾患活動性指標の値の改善度；治療前の疾患活動性指標の値－治療後の疾患活動性指標の値）を予測判定する場合>

ナイーブ患者であって抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ）が投与される患者（本明細書において、「抗IL-6剤療法ナイーブ患者」と表記することもある）であれば、IL-7、IL-8、IL-12、IL-13、IP-10、VEGF、IL-1 β 、TNF- α 、およびsIL-6Rよりなる群から選択される少なくとも1種を特定マーカーとして使用することが好ましく、IL-1 β 、IL-7、TNF- α 、およびsIL-6Rを組み合わせることで特定マーカーとして使用することがさらに好ましい。

[0053] スイッチ患者であって抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ）が投与される患者（以下、「抗IL-6剤療法スイッチ患者」と表記することもある）であれば、IL-1 β 、IL-5、IL-6、IL-7、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、FGFbasic、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 、およびVEGFよりなる群から選択される少なくとも1種を特定マーカーとして使用することが好ましい。

[0054] ナイーブ患者であって抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト）が投与される患者（以下、「抗TNF- α 剤療法ナイーブ患者」と表記することもある）であれば、IL-6、IP-10、IL-2、IL-13、IL-15、sIL-6R、およびsTNFR1よりなる群から選択される少なくと

も1種を特定マーカーとして使用することが好ましく、IL-2、IL-15、sIL-6R、およびsTNFR1の組み合わせが特定マーカーとしてさらに好ましい。

[0055] スイッチ患者であって抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト）が投与される患者（以下、「抗TNF- α 剤療法スイッチ患者」と表記することもある）についても、「抗TNF- α 剤療法ナイーブ患者」と同様、IL-6、IP-10、IL-2、IL-13、IL-15、sIL-6R、およびsTNFR1よりなる群から選択される少なくとも1種を特定マーカーとして使用することが好ましく、IL-2、IL-15、sIL-6R、およびsTNFR1の組み合わせが特定マーカーとしてさらに好ましい。近年、抗TNF- α 剤単独では関節リウマチ患者は寛解にまで達することができず、抗TNF- α 剤を用いる場合は、メトトレキサートとの併用が事実上必須とされている。本発明においても、抗TNF- α 剤療法ナイーブ患者についてのマーカーは、メトトレキサートとの併用で得られた情報である。メトトレキサートはIL-6シグナル伝達経路の抑制を通じて関節リウマチに対する効果があることが知られている。従って、生物学的製剤について「抗TNF- α 剤療法ナイーブ患者」であっても、すでにIL-6シグナル伝達経路に対してある程度の改変がなされた状態の患者であるといえる。従って、本発明で得られた「抗TNF- α 剤療法ナイーブ患者」のマーカーは、「抗TNF- α 剤療法スイッチ患者」のマーカーと事実上同様の状態にあるといえるものである。このような状況を考慮すると、本発明で得られた「抗TNF- α 剤療法ナイーブ患者」のマーカーは、「抗TNF- α 剤療法スイッチ患者」においても、効果予測において同様に適用することができる。また、メトトレキサートは、IL-6経路を抑制することが知られていることから、「抗TNF- α 剤療法スイッチ患者」において利用するマーカーについても、抗IL-6剤のマーカーと重複していることがあり得る。このような場合、必要に応じて抗IL-6剤のマーカーと重複するマーカーを除いて解析をすることができる。

[0056] <生物学的製剤の治療後の疾患活動性指標の値自体を予測判定する場合>

抗IL-6剤療法ナイーブ患者であれば、sgp130、IL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR1、sTNFR11、IL-6、およびVEGFよりなる群から選択される少なくとも1種を特定マーカーとして使用することが好ましく；sgp130、IL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR1、sTNFR11、およびIL-6の組み合わせ、或いはsgp130、IL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR1、sTNFR11、IL-6、およびVEGFの組み合わせが特定マーカーとしてさらに好ましい。予測判定の対象となる抗IL-6剤はどのようなものでもよいが、トシリズマブが好ましい。

[0057] 抗IL-6剤療法スイッチ患者であれば、sgp130、IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-15、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 、およびIP-10よりなる群から選択される少なくとも1種を特定マーカーとして使用することが好ましく；sgp130、IP-10、およびGM-CSFの組み合わせが特定マーカーとしてさらに好ましい。これらの特定マーカーについて、予測判定の対象となる抗IL-6剤はどのようなものでもよいが、トシリズマブが好ましい。

[0058] 抗TNF- α 剤療法ナイーブ患者であれば、IL-9、IL-6、IL-13、TNF- α およびVEGFよりなる群から選択される少なくとも1種を特定マーカーとして使用することが好ましく、IL-9、TNF- α およびVEGFの組み合わせ、或いはIL-6およびIL-13の組み合わせが特定マーカーとしてさらに好ましい。これらの特定マーカーについて、予測判定の対象となる抗TNF- α 剤はどのようなものでもよいが、エタネルセプトが好ましい。

[0059] <生物学的製剤の治療による寛解の可能性（寛解に至るか否か）を予測判定する場合>

抗IL-6剤が投与される患者（抗IL-6剤療法ナイーブ患者および抗IL-6剤療法スイッチ患者の双方を含む）であれば、sgp130、IP

-10、sTNFR11、IL-6、IL-7、MCP-1およびIL-1 β よりなる群から選択される少なくとも1種を特定マーカーとして使用することが好ましく；少なくともsgp130を使用することがより好ましく、(i) sgp130と、(ii) IP-10と、(iii) sTNFR11と、(iv) IL-6、IL-7、MCP-1またはIL-1 β の組み合わせがさらに好ましい。より具体的には、抗IL-6剤療法ナীব患者の場合であれば、(i) sgp130と、(ii) IP-10と、(iii) sTNFR11と、(iv) IL-6、IL-7、MCP-1またはIL-1 β の組み合わせが特定マーカーとして特に好ましい。また、抗IL-6剤療法スイッチ患者の場合であれば、(i) sgp130と、(ii) IP-10と、(iii) sTNFR11と、(iv) IL-6またはIL-1 β の組み合わせが特定マーカーとして特に好ましい。これらの特定マーカーについて、予測判定の対象となる抗IL-6剤はどのようなものでもよいが、トシリズマブが好ましい。

[0060] 抗TNF- α 剤療法ナীব患者であれば、IL-9、TNF- α 、VEGF、PDGF-bb、およびMIP-1 α よりなる群から選択される少なくとも1種を特定マーカーとして使用することが好ましく；IL-9およびTNF- α の組み合わせ、VEGFおよびPDGF-bbの組み合わせ、或いはMIP-1 α およびPDGF-bbの組み合わせが特定マーカーとして特に好ましい。これらの特定マーカーについて、予測判定の対象となる抗TNF- α 剤はどのようなものでもよいが、エタネルセプトが好ましい。これらの特定マーカーは、抗TNF- α 剤療法スイッチ患者に対しても抗TNF- α 剤療法ナীব患者に用いるのと同様に用いることができる。

[0061] 特定マーカーとして使用される前記サイトカイン、ケモカインおよび可溶性受容体の血清中の各濃度は、ELISAのような抗原抗体反応を利用した測定系によって測定できることは公知であり、これらの測定キットも市販されている。従って、本発明の判定方法において、前記サイトカイン、ケモカインおよび可溶性受容体は、公知の方法、公知の測定キットにより測定する

ことができる。このような抗原抗体反応を利用した測定系に使用する試薬は、各生物学的製剤の判定用の診断剤として個別にまたはセットで提供することができる。

[0062] 生物学的製剤による治療効果の予測判定

前記特定マーカーの測定値に基づいて、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の特定生物学的製剤による治療効果を予測判定することができる。例えば、特定生物学的製剤による治療で完全寛解した患者、非寛解であった患者について、予め前記特定マーカーの測定を行い、回帰分析によって生物学的製剤の治療効果（目的変数）と前記特定マーカーの測定値（説明変数）の回帰式を求めておき、当該回帰式に、判定対象となる関節リウマチ患者の特定マーカーの測定値を当てはめる方法が挙げられる。なお、回帰式を求めるに当たって、前記特定マーカーの内、s g p 1 3 0以外については、血清中濃度（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）のlog値を使用することが好ましく、s g p 1 3 0については血清中濃度（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）の値を使用することが好ましい。これらのlog値または濃度値の選択は、正常人の正規分布との比較を検討した結果、本発明者らがそのまま濃度値を用いるのがよいのかlog値を採用すべきなのかを検討して選択したものであり、その検討結果通り相関値が高いものとなった。また、回帰式は、多重回帰分析によって導出することが好ましい。前記回帰式において目的変数については、予測判定すべき治療効果の内容に基づいて適宜設定すればよい。

[0063] 例えば、特定生物学的製剤の治療後の症状の改善度を予測判定する場合であれば、目的変数を「治療前の疾患活動性指標の値から所定期間治療後の疾患活動性指標の値を差し引いた値」に設定し、線形多重回帰分析により解析すればよい。また、例えば、特定生物学的製剤の治療後の疾患活動性指標の値を予測判定する場合であれば、目的変数を「所定期間治療後の疾患活動性指標の値」に設定し、線形多重回帰分析により解析すればよい。ここで、疾患活動性指標の値としては、具体的には、DAS(Disease activity score)-28値、CDAI(Clinical Disease Activity Index)値、およびSDAI(Simple Disease A

ctivity Index)値等が挙げられる。DAS-28値、CDAI値、およびSDAI値は、相互に相関しており、関節リウマチの症状を反映しているため、本発明の判定方法ではこれらの疾患活動性指標の値のいずれを使用してもよい。また、本発明の判定方法に使用される疾患活動性指標は、前記で例示したものに限定されず、将来新たに提唱され得るものを使用することもできる。DAS28についてはDAS28-CRPであってもDAS28-ESRであっても同様に用いることが本明細書において実証されている。なお、改善度は、0（不変）またはマイナスの値をとることもある。その場合は、改善しているとはいえず、不変であれば、改善がないことを示し、マイナスであれば、悪化していることを示す。もちろん、マイナスであれば、当業者はその生物学的製剤を使用しないと判断することになる。

[0064] また、生物学的製剤の治療による寛解の可能性（寛解したか、しなかったかの結果）を予測判定する場合であれば、ロジスチック多重回帰分析により解析すればよい。

[0065] なお、前記特定マーカーの測定値を説明変数として利用した回帰分析では、必要に応じて治療前の疾患活動性指標の値（DAS-28値、CDAI値、SDAI値等）やBoolean法による評価結果も説明変数として利用してもよい。

[0066] 以下、本発明の判定方法について、予測判定する治療効果を、治療後の症状の改善度と、治療後のDAS-28値と、寛解の可能性とに分けて、具体的手法を説明する。但し、本発明の判定方法は、下記具体的な手法に限定されて解釈されるものではない。

[0067] <治療後の症状の改善度の予測判定>

目的変数を「治療前の疾患活動性指標の値から所定期間治療後の疾患活動性指標の値を差し引いた値」、説明変数を「前記特定マーカーの測定値」に設定して線形多重回帰分析を行うことにより、生物学的製剤による治療後の症状の改善度を予測判定することが可能になる。

[0068] 後述する実施例では、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の特定生物学的製剤による16週間の治療後の症状の改善度（DAS-28値の改善度；治療前のDAS

-28値-治療16週後のDAS-28値)を予測判定する回帰式として、リウマチ患者の過去の投薬履歴および生物学的製剤の種類に分けて、以下の式(1)および(2)が見出されている。判定対象となる関節リウマチ患者の過去の投薬履歴と生物学的製剤の種類に応じて、下記回帰式(1)および(2)のいずれかに当てはめて目的変数を求めることによって、16週間の治療後の症状の改善度を予測判定できる。下記回帰式で算出される目的変数が大きい値になる程、当該患者は特定生物学的製剤によって症状の改善度が大きいと予測判定される。

[0069] [トシリズマブ療法ナীব患者の16週間の治療後の症状の改善度(DAS-28値の改善度;治療前のDAS-28値-治療16週後のDAS-28値)を予測判定する場合]

特定マーカー: IL-1 β 、IL-7、TNF- α 、およびsIL-6R

回帰式(1):

目的関数(治療前のDAS-28値-治療16週後のDAS-28値) = 5.505 + (-3.618 × A) + (3.255 × B) + (1.475 × C) + (-1.841 × D)

A: 血清中IL-1 β の濃度(pg/ml)のlog値

B: 血清中IL-7の濃度(pg/ml)のlog値

C: 血清中TNF- α の濃度(pg/ml)のlog値

D: 血清中sIL-6Rの濃度(pg/ml)のlog値

他の抗IL-6剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗IL-6剤についての回帰式を作成することができる。

[0070] [エタネルセプト療法ナীব患者の16週間の治療後の症状の改善度(DAS-28値の改善度;治療前のDAS-28値-治療16週後のDAS-28値)を予測判定する場合]

特定マーカー: IL-2、IL-15、sIL-6R、およびsTNFR1

回帰式(2):

目的関数（治療前のDAS-28値－治療16週後のDAS-28値）＝7.325＋（-1.567×E）＋（1.632×F）＋（-2.540×D）＋（1.973×G）

E：血清中IL-2の濃度（pg/ml）のlog値

F：血清中IL-15の濃度（pg/ml）のlog値

D：血清中sIL-6Rの濃度（pg/ml）のlog値

G：血清中sTNFRII濃度（pg/ml）のlog値

他の抗TNF- α 剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗TNF- α 剤についての回帰式を作成することができる。

[0071] 前記回帰式（1）および（2）では、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の特定生物学的製剤による16週間の治療後のDAS-28値の改善度を予測判定するために使用される回帰式の例を示しているが、勿論、CDAI値またはSDAI値を用いて同様の手法にて線形多重回帰分析を行うことにより、生物学的製剤による16週間の治療後のCDAI値またはSDAI値の改善度（CDAI値またはSDAI値の改善度；治療前のCDAI値またはSDAI値－治療16週後のCDAI値またはSDAI値）を予測判定することもできる。また、生物学的製剤による治療16週間後であれば、治療効果が安定して現れるため、前記回帰式（1）および（2）では16週間の治療後の症状の改善度を予測判定するための回帰式を示しているが、勿論、各々の特定生物学的製剤による治療16週以前または以降の症状の改善度についても、同様の手法にて線形多重回帰分析を行うことによって予測判定することが可能である。

[0072] また、後述する実施例では、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の特定生物学的製剤による16週間の治療後の症状のDAS-28値を予測判定する回帰式として、リウマチ患者の過去の投薬履歴および生物学的製剤の種類に分けて、以下の式（3）～（7）が見出されている。判定対象となる関節リウマチ患者の過去の投薬履歴と生物学的製剤の種類に応じて、下記回帰式（3）～（7）のいずれかに当てはめて目的変数を求めることによって、16週間の治

療後のDAS-28値を予測判定できる。下記回帰式で算出される目的変数が2.3以下になる場合、当該患者は特定生物学的製剤によって寛解に至ると予測判定される。

[0073] [トシリズマブ療法ナイーブ患者の16週間の治療後のDAS-28値を予測判定する場合]

特定マーカー : sgp130、IL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR I、sTNFR II、IL-6、およびVEGF

回帰式 (3) :

目的関数 (16週間の治療後のDAS-28値) = $6.909 + (-5.341 \times H) + (3.940 \times I) + (-1.039 \times J) + (-1.002 \times K) + (-2.580 \times L) + (1.407 \times G) + (0.744 \times M) + (-0.850 \times N)$

H : 血清中sgp130の濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

I : 血清中IL-8の濃度 (pg/ml) のlog値

J : 血清中Eotaxinの濃度 (pg/ml) のlog値

K : 血清中IP-10の濃度 (pg/ml) のlog値

L : 血清中sTNFR IIの濃度 (pg/ml) のlog値

G : 血清中sTNFR II濃度 (pg/ml) のlog値

M : 血清中IL-6の濃度 (pg/ml) のlog値

N : 血清中VEGFの濃度 (pg/ml) のlog値

他の抗IL-6剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗IL-6剤についての回帰式を作成することができる。

[0074] [トシリズマブ療法ナイーブ患者の16週間の治療後のDAS-28値を予測判定する場合]

特定マーカー : sgp130、IL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR I、sTNFR II、およびIL-6

回帰式 (4) :

目的関数（16週間の治療後のDAS-28値） $= 4.731 + (-5.433 \times H) + (2.551 \times I) + (-0.937 \times J) + (-1.116 \times K) + (-2.010 \times L) + (1.630 \times G) + (0.577 \times M)$

H：血清中sgp130の濃度（ $\mu\text{g/ml}$ ）

I：血清中IL-8の濃度（ pg/ml ）のlog値

J：血清中Eotaxinの濃度（ pg/ml ）のlog値

K：血清中IP-10の濃度（ pg/ml ）のlog値

L：血清中sTNFRIIの濃度（ pg/ml ）のlog値

G：血清中sTNFRII濃度（ pg/ml ）のlog値

M：血清中IL-6の濃度（ pg/ml ）のlog値

他の抗IL-6剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗IL-6剤についての回帰式を作成することができる。

[0075] [トシリズマブ療法スイッチ患者の16週間の治療後のDAS-28値を予測判定する場合]

特定マーカー：sgp130、IP-10およびGM-CSF

回帰式（5）：

目的関数（16週間の治療後のDAS-28値） $= 2.837 + (-6.037 \times H) + (0.714 \times K) + (-0.622 \times O)$

H：血清中sgp130の濃度（ $\mu\text{g/ml}$ ）

K：血清中IP-10の濃度（ pg/ml ）のlog値

O：血清中GM-CSFの濃度（ pg/ml ）のlog値

他の抗IL-6剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗IL-6剤についての回帰式を作成することができる。

[0076] [エタネルセプト療法ナイーブ患者の16週間の治療後のDAS-28値を予測判

定する場合]

特定マーカー：IL-6およびIL-13、説明変数としてエタネルセプト投与前のDAS-28値も使用

回帰式（6）：

目的関数（16週間の治療後のDAS-28値） $= 0.081 + (0.522 \times a) + (-0.969 \times M) + (1.409 \times P)$

a：エタネルセプト投与前のDAS-28値

M：血清中IL-6の濃度（pg/ml）のlog値

P：血清中IL-13の濃度（pg/ml）のlog値

他の抗TNF- α 剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗TNF- α 剤についての回帰式を作成することができる。

[0077] [エタネルセプト療法ナイーブ患者の16週間の治療後のDAS-28値を予測判定する場合]

特定マーカー：IL-9、TNF- α およびVEGF

回帰式（7）：

目的関数（16週間の治療後のDAS-28値） $= 0.703 + (0.646 \times S) + (-0.551 \times C) + (0.858 \times N)$

S：血清中IL-9の濃度（pg/ml）のlog値

C：血清中TNF- α の濃度（pg/ml）のlog値

N：血清中VEGFの濃度（pg/ml）のlog値

他の抗TNF- α 剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗TNF- α 剤についての回帰式を作成することができる。

[0078] 前記回帰式（7）では、エタネルセプト投与前のDAS-28値を説明変数として使用しないため、医師による主観を排除して、16週間の治療後のDAS-28

値を予測できるので、前記回帰式（6）よりも好ましいといえる。

[0079] 前記回帰式（3）～（7）では、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の特定生物学的製剤による16週間の治療後のDAS-28値を予測判定するために使用される回帰式の例を示しているが、勿論、CDAI値またはSDAI値を用いて同様の手法にて線形多重回帰分析を行うことにより、各々の特定生物学的製剤による16週間の治療後のCDAI値またはSDAI値自体を予測判定することもできる。また、前述するように、各々の特定生物学的製剤による治療16週後であれば、治療効果が安定して現れるため、前記回帰式（3）～（7）では16週間の治療後の疾患活動性指標の値を予測判定するための回帰式を示しているが、勿論、各々の特定生物学的製剤による治療16週以前または以降の疾患活動性指標の値についても、同様の手法にて線形多重回帰分析を行うことによって予測判定することが可能である。

[0080] さらに、後述する実施例では、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の特定生物学的製剤による16週間の治療後の寛解の可能性（寛解または非寛解のいずれであるか）を予測判定する回帰式として、リウマチ患者の過去の投薬履歴および生物学的製剤の種類に分けて、以下の式（8）～（16）が見出されている。判定対象となる関節リウマチ患者の過去の投薬履歴と生物学的製剤の種類に応じて、下記回帰式（8）～（16）のいずれかに当てはめて16週間の治療後の寛解の確率（ p ）を求めることによって、16週間の治療後に寛解に至るか否かを予測判定できる。下記回帰式（8）～（16）から推測される寛解の確率とは、DAS-28値が2.3以下の状態になる確率を指し、回帰式（8）～（16）で算出される p の値が1に近い程、16週間の治療後に寛解になる可能性が高く、例えば、便宜上、当該 p の値が0.5以上であれば寛解、0.5未満であれば非寛解と予測判定できる。ここで、DAS-28値が2.3の場合を寛解と非寛解の境界としているのは、IL-6を阻害することによって炎症とは無関係にCRP値が低下しやすくDAS-28値が低下することがあるので、寛解と予測判定する精度を高めるためであり、一般的な寛解と非寛解の境界とされているDAS-28値（2.6）よりも低い値に設定してい

る。

[0081] [トシリズマブ療法ナイーブ患者の寛解の可能性を予測判定する場合]

特定マーカー : s g p 1 3 0、 I P - 1 0、 s T N F R I I、 および I L - 6

回帰式 (8) :

$$p / (1-p) = e x p \{ (-5.095) + (-36.648 \times H) + (-4.004 \times K) + (5.632 \times G) + (1.658 \times M) \}$$

p : 16週間の治療後の寛解の確率

H : 血清中sgp130の濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

K : 血清中IP-10の濃度 (pg/ml) のlog値

G : 血清中sTNFRII濃度 (pg/ml) のlog値

M : 血清中IL-6の濃度 (pg/ml) のlog値

他の抗IL-6剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗IL-6剤についての回帰式を作成することができる。

[0082] [トシリズマブ療法ナイーブ患者の寛解の可能性を予測判定する場合]

特定マーカー : s g p 1 3 0、 I P - 1 0、 s T N F R I I、 および I L - 7

回帰式 (9) :

$$p / (1-p) = e x p \{ (-3.467) + (-42.849 \times H) + (-4.430 \times K) + (5.736 \times G) + (2.705 \times B) \}$$

p : 16週間の治療後の寛解の確率

H : 血清中sgp130の濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

K : 血清中IP-10の濃度 (pg/ml) のlog値

G : 血清中sTNFRII濃度 (pg/ml) のlog値

B : 血清中IL-7の濃度 (pg/ml) のlog値

他の抗IL-6剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰

式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗IL-6剤についての回帰式を作成することができる。

[0083] [トシリズマブ療法ナイーブ患者の寛解の可能性を予測判定する場合]

特定マーカー : sgp130、IP-10、sTNFRII、およびMCP-1

回帰式 (10) :

$$p / (1-p) = \exp \{ (-2.834) + (-38.721 \times H) + (-4.664 \times K) + (5.369 \times G) + (2.502 \times B) \}$$

p : 16週間の治療後の寛解の確率

H : 血清中sgp130の濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

K : 血清中IP-10の濃度 (pg/ml) のlog値

G : 血清中sTNFRII濃度 (pg/ml) のlog値

P : 血清中MCP-1の濃度 (pg/ml) のlog値

他の抗IL-6剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗IL-6剤についての回帰式を作成することができる。

[0084] [トシリズマブ療法ナイーブ患者の寛解の可能性を予測判定する場合]

特定マーカー : sgp130、IP-10、sTNFRII、およびIL-1 β

回帰式 (11) :

$$p / (1-p) = \exp \{ (-1.269) + (-39.538 \times H) + (-3.807 \times K) + (5.086 \times G) + (1.647 \times A) \}$$

p : 16週間の治療後の寛解の確率

H : 血清中sgp130の濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

K : 血清中IP-10の濃度 (pg/ml) のlog値

G : 血清中sTNFRII濃度 (pg/ml) のlog値

A : 血清中IL-1 β の濃度 (pg/ml) のlog値

他の抗IL-6剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗IL-6剤についての回帰式を作成することができる。

[0085] [トシリズマブ療法スイッチ患者の寛解の可能性を予測判定する場合]

特定マーカー : sgp130、IP-10、sTNFR II、およびIL-6

回帰式 (12) :

$$p / (1-p) = e \times p \{ (-10.935) + (-29.051 \times H) + (4.466 \times K) + (2.067 \times G) + (-2.757 \times M) \}$$

p : 16週間の治療後の寛解の確率

H : 血清中sgp130の濃度 (μ g/ml)

K : 血清中IP-10の濃度 (pg/ml) のlog値

G : 血清中sTNFR II濃度 (pg/ml) のlog値

M : 血清中IL-6の濃度 (pg/ml) のlog値

他の抗IL-6剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗IL-6剤についての回帰式を作成することができる。

[0086] [トシリズマブ療法スイッチ患者の寛解の可能性を予測判定する場合]

特定マーカー : sgp130、IP-10、sTNFR II、およびIL-1 β

回帰式 (13) :

$$p / (1-p) = e \times p \{ (-9.671) + (-27.150 \times H) + (3.205 \times K) + (.914 \times G) + (-2.540 \times A) \}$$

p : 16週間の治療後の寛解の確率

H : 血清中sgp130の濃度 (μ g/ml)

K : 血清中IP-10の濃度 (pg/ml) のlog値

G : 血清中sTNFRII濃度 (pg/ml) のlog値

A : 血清中IL-1 β の濃度 (pg/ml) のlog値

他の抗IL-6剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗IL-6剤についての回帰式を作成することができる。

[0087] [エタネルセプト療法ナীব患者の寛解の可能性を予測判定する場合]

特定マーカー : VEGFおよびPDGF-bb、説明変数としてエタネルセプト投与前のDAS-28値も使用

回帰式 (14) :

$$p / (1-p) = e \times p \{ (-19.058) + (1.390 \times a) + (-2.763 \times E) + (4.962 \times Q) \}$$

p : 16週間の治療後の寛解の確率

a : エタネルセプト投与前のDAS-28値

E : 血清中VEGFの濃度 (pg/ml) のlog値

Q : 血清中PDGF-bbの濃度 (pg/ml) のlog値

他の抗TNF- α 剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗TNF- α 剤についての回帰式を作成することができる。

[0088] [エタネルセプト療法ナীব患者の寛解の可能性を予測判定する場合]

特定マーカー : MIP-1 α およびPDGF-bb、説明変数としてエタネルセプト投与前のDAS-28値も使用

回帰式 (15) :

$$p / (1-p) = e \times p \{ (-18.491) + (1.107 \times a) + (-1.808 \times R) + (3.930 \times Q) \}$$

p : 16週間の治療後の寛解の確率

a : エタネルセプト投与前のDAS-28値

R : 血清中MIP-1 α の濃度 (pg/ml) のlog値

Q : 血清中PDGF-bbの濃度 (pg/ml) のlog値

他の抗TNF- α 剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗TNF- α 剤についての回帰式を作成することができる。

[0089] [エタネルセプト療法ナイーブ患者の寛解の可能性を予測判定する場合]

特定マーカー : IL-9およびTNF- α

回帰式 (16) :

$$p / (1-p) = e \times p \{ (-1.004) + (1.711 \times S) + (-1.031 \times C) \}$$

p : 16週間の治療後の寛解の確率

S : 血清中IL-9の濃度 (pg/ml) のlog値

C : 血清中TNF- α の濃度 (pg/ml) のlog値

他の抗TNF- α 剤を用いる場合、上記特定マーカーの種類および上記回帰式の各変数、係数等のパラメータを参考に、実施例等で行った手法と同様の手法を用いて、選択した他の抗TNF- α 剤についての回帰式を作成することができる。

[0090] 前記回帰式 (16) では、エタネルセプト投与前のDAS-28値を説明変数として使用しないため、医師による主観を排除して、寛解の可能性を予測できるので、前記回帰式 (14) および (15) よりも好ましいといえる。

[0091] 前記回帰式 (6) ~ (16) では、16週間の治療後のDAS-28値が2.3以下になる場合を寛解、2.3超である場合を非寛解として、16週間の治療後の寛解の可能性を予測判定する回帰式の例を示しているが、勿論、CDAI値またはSDAI値を用いて同様の手法にてロジスチック多重回帰分析を行うことにより、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の特定生物学的製剤による16週間の治療後の寛解の可能性を予測判定することもできる。また、前述するように、生物学的製剤による治療16週後であれば、治療効果が安定して現

れるため、前記回帰式（6）～（16）では16週間の治療後の寛解の可能性を予測判定するための回帰式を示しているが、勿論、生物学的製剤による治療16週以前または以降の寛解の可能性についても、同様の手法にてロジスティック多重回帰分析を行うことによって予測判定することが可能である。

[0092] 投与すべき生物学的製剤の選定

本発明の判定方法は、生物学的製剤の投与前にその治療有効性を予測できるので、治療開始前に投与すべき最適な生物学的製剤の選択に利用することもできる。

従って、1つの実施形態では、本発明の生物学的製剤の選択方法は、本発明の方法に従って特定生物学的製剤による寛解を事前に判定し、該寛解の確率が高い特定生物学的製剤を選択することにより前記患者に有効な生物学的製剤を選択する方法を含む。別の実施形態では、本発明の生物学的製剤の選択方法は、本発明の方法に従って特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定し、該治療後の症状の改善度が高い生物学的製剤を選択することにより前記患者に有効な生物学的製剤を選択する方法を含む。別の実施形態では、本発明の生物学的製剤の選択方法は、本発明の方法に従って患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定し、該疾患活動性指標が所定の基準より低い生物学的製剤を選択することにより前記患者に有効な生物学的製剤を選択する方法を包含する。

[0093] 例えば、ナীব患者の治療後の症状の改善度について、抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ）の投与の場合と抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト）の投与の場合のそれぞれを前記方法で予測し、改善度が高い方の生物学的製剤を選択することにより、当該患者に最適な生物学的製剤を投与することが可能になる。具体的には、前記回帰式（1）またはこの回帰式に基づいて調整した式を用いて予測した抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ）療法による治療後の症状の改善度と、前記回帰式（2）またはこの回帰式に基づいて調整した式を用いて予測したエタネルセプト抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト）療法による治療後の症状の改善度とを対比し、当該改

善度が大きい方を最適な生物学的製剤として選択することができる。

[0094] あるいは、個々の生物学的製剤に着目した場合、治療後の症状の改善度について、予めあるいは経験に基づいて抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の生物学的製剤について個々採用するかどうかの基準を定めておき、実際に算出された治療後の症状の改善度が所定の基準以上の場合にその特定生物学的製剤を投与すると判定することもできる。具体的には回帰式(1)、(2)等を用いて算出された治療後の症状の改善度が、治療前のDAS-28値-治療16週後のDAS-28値で表される場合、その値が0（すなわち悪化しない）場合、あるいは、0.1以上、0.2以上、0.3以上、0.4以上、0.5以上、1.0以上、1.5以上、2.0以上、2.5以上、3.0以上等上回る場合にその特定生物学的製剤を投与すると判定することもできる。このような基準の具体的な値は、本明細書に記載される具体的な数値のほか、その間の数値（例えば、0.6以上等）あるいはこれを超える値（例えば、3.5以上）等を任意に設定することができる。他方、改善度がマイナスの場合は、その医薬は投与すべきではないと判定することもできる。

[0095] また、例えば、ナイーブ患者の16週間の治療後のDAS-28値について、抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ）の投与の場合と抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト）の投与の場合のそれぞれを前記方法で予測し、16週間の治療後のDAS-28値が低い方の生物学的製剤を選択することにより、当該患者に最適な生物学的製剤を投与することが可能になる。具体的には、前記回帰式(3)~(5)またはこの回帰式に基づいて調整した式のいずれかを用いて予測したト抗IL-6剤（例えば、トシリズマブ）療法による16週間の治療後のDAS-28値と、前記回帰式(6)または(7)またはこの回帰式に基づいて調整した式を用いて予測した抗TNF- α 剤（例えば、エタネルセプト）療法による16週間の治療後のDAS-28値とを対比し、当該DAS-28値が小さい方を最適な生物学的製剤として選択することができる。

[0096] 別の実施形態では、個々の生物学的製剤に着目した場合、疾患活動性指標について、予めあるいは経験に基づいて抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の

生物学的製剤について個々採用するかどうかの基準を定めておき、実際に算出された疾患活動性指標が所定の基準以下の場合にその特定生物学的製剤を投与すると判定することができる。具体的には回帰式(3)～(7)等で予測した疾患活動性指標が治療16週後のDAS-28値で表される場合、その値が、2.3以下(寛解)である場合、2.6以下(非寛解であるが低活動状態)、4.1以下(非寛解であるが中活動状態)である場合等にその特定の生物学的製剤を投与すると判定することができる。このような基準の具体的な値は、本明細書に記載される具体的な数値のほか、経験等に基づいて微調整することが可能であり、寛解の基準として、必要に応じて2.3より高い値であっても2.3より低い値であっても使用し得る。

[0097] また、例えば、ナイーブ患者の寛解の可能性について、抗IL-6剤(例えば、トシリズマブ)投与の場合と抗TNF- α 剤(例えば、エタネルセプト)の投与の場合のそれぞれを前記方法で予測し、寛解の可能性が高い方の生物学的製剤を選択することにより、当該患者に最適な生物学的製剤を投与することが可能になる。具体的には、前記回帰式(8)～(11)またはこの回帰式に基づいて調整した式のいずれかを用いて予測した抗IL-6剤(例えば、トシリズマブ)療法による寛解の可能性と、前記回帰式(14)～(16)またはこの回帰式に基づいて調整した式のいずれかを用いて予測した抗TNF- α 剤(例えば、エタネルセプト)療法による寛解の可能性とを対比し、当該寛解の可能性が高い方を最適な生物学的製剤として選択することができる。

[0098] あるいは、個々の生物学的製剤に着目した場合、寛解の確率について、予めあるいは経験に基づいて抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の生物学的製剤について個々採用するかどうかの基準を定めておき、実際に算出された寛解の確率が所定の基準以上の場合にその特定生物学的製剤を投与すると判定することもできる。具体的には回帰式(8)～(16)等で予測した寛解の確率が、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、85%以上、90%以上または95%以上の場合にその特定の生

物学的製剤を投与すると判定することができる。このような基準の具体的な値は、本明細書に記載される具体的な数値のほか、経験等に基づいて微調整することが可能であり、本明細書に記載される具体的な値以外であっても採用することができる。

[0099] 2. 診断剤

本発明は、さらに前記検出方法を実施するための診断剤を提供する。具体的には、本発明の診断剤は、関節リウマチ患者への炎症性サイトカインを標的にした生物学的製剤による治療の有効性を判定するための診断剤であって、s g p 1 3 0、I P - 1 0、s T N F R I、s T N F R I I、G M - C S F、I L - 1 β 、I L - 2、I L - 5、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 9、I L - 1 0、I L - 1 2、I L - 1 3、I L - 1 5、E o t a x i n、V E G F、M C P - 1、T N F - α 、I F N - γ 、F G F b a s i c、P D G F - b b、s I L - 6 R、およびM I P - 1 α よりなる群から選択される少なくとも1種の特定マーカーを検出可能な試薬を含むことを特徴とする。

[0100] 1つの実施形態では、本発明の診断剤は、関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して特定生物学的製剤による該患者の寛解を事前に判定する方法に用いられる診断剤であって、この診断剤は該特定マーカーを検出するための試薬を含む。別の実施形態では、本発明の診断剤は、関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して複数の特定生物学的製剤による該患者の寛解の確率を事前に算出し、該寛解の確率が高い特定生物学的製剤を選択することにより該患者に有効な生物学的製剤を選択する方法に用いられる診断剤であって、この診断剤は該特定マーカーを検出するための試薬を含む。寛解を事前に判定した後は、寛解の確率について所定のレベルを事前に設定することによって、その生物学的製剤を投与するとの判定に用いることができる。複数の特定生物学的製剤に用いる場合は、複数の特定生物学的製剤の寛解の確率をそれぞれ算出し、比較することでいずれの特定生物学的製剤を投与すべきかを選択することができる。こ

これらの実施形態に使用される各特定マーカーの具体的手法については、「1. 判定方法」の項を含む本明細書の他の箇所で具体的に説明される手法を用いることができる。

[0101] さらに実施形態では、本発明の診断剤は、関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定する方法に用いられる診断剤であって、この診断剤は該特定マーカーを検出するための試薬を含む。別の実施形態では、本発明の診断剤は、関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への複数の特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定し、該改善度が高い特定生物学的製剤を選択することにより該患者に有効な生物学的製剤を選択する方法に用いられる診断剤であって、この診断剤は該特定マーカーを検出するための試薬を含む。治療後の症状の改善度を事前に判定した後は、その改善度について所定のレベルを事前に設定することによって、その生物学的製剤を投与するとの判定に用いることができる。複数の特定生物学的製剤に用いる場合は、複数の特定生物学的製剤の改善度をそれぞれ算出し、比較することでいずれの特定生物学的製剤を投与すべきかを選択することができる。これらの実施形態に使用される各特定マーカーの具体的手法については、「1. 判定方法」の項を含む本明細書の他の箇所で具体的に説明される手法を用いることができる。

[0102] さらに実施形態では、本発明の診断剤は、関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定する方法に用いられる、該特定マーカーを検出するための試薬を含む診断剤である。さらに別の実施形態では、本発明の診断剤は、関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への複数の特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定し、該疾患活動性指標が低い特定生物学的製剤を選択することにより該患者に有効な生物学的製剤を選択する方法に用いられる、該特定マーカーを検出するための試薬を含む診断剤である。疾患活動性指標を事前

に判定した後は、その疾患活動性指標について所定のレベルを事前に設定することによって、その生物学的製剤を投与するとの判定に用いることができる。複数の特定生物学的製剤に用いる場合は、複数の特定生物学的製剤の疾患活動性指標をそれぞれ算出し、比較することでいずれの特定生物学的製剤を投与すべきかを選択することができる。これらの実施形態に使用される各特定マーカーの具体的手法については、「1. 判定方法」の項を含む本明細書の他の箇所で具体的に説明される手法を用いることができる。

[0103] 具体的な実施形態では、生物学的製剤の種類、有効性を判断する項目（寛解、治療後の症状の改善度、疾患活動性指標自体）に応じて本明細書に記載される情報に基づいて必要な特定マーカーに対する試薬を選択して使用することができる。そのような試薬が複数ある場合は、別々に提供されていてもよく、まとめてセットとして提供されてもよく、必要な他の試薬（例えば、発色剤）とともにキットとして提供されもよい。

[0104] 前記特定マーカーは、ELISA等の抗原抗体反応を利用した測定系によって測定でき、前記特定マーカーを検出可能な試薬としては、具体的には、前記特定マーカーに特異的に結合可能な抗体、およびそのフラグメントが挙げられる。また、前記特定マーカーに特異的に結合可能な抗体は、適切な支持体の上に結合させて抗体アレイとして提供してもよい。

[0105] さらに、本発明の診断剤は、抗原抗体反応により前記特定マーカーを検出するために必要となる試薬（二次抗体、発色物質等）が含まれていてもよい。

[0106] 3. 治療剤

本発明は、さらに前記検出方法、診断方法および選択方法に施すことによって選択されあるいは適切であると判断した治療剤（パーソナライズドメディシンあるいはコンパニオン治療剤とも呼ばれる）を提供する。より詳細には、本発明の治療剤は、特定生物学的製剤を含む関節リウマチ患者を治療するための治療剤であって、該患者の身体サンプル（例えば、血清）中の特定マーカーの濃度を測定して該特定生物学的製剤による有効性を判定し、判定

した事項に基づいて選択しあるいは適切であると判断した特定生物学的製剤が投与されることを特徴とする。あるいは、本発明は、複数の特定生物学的製剤を含む関節リウマチ患者を治療するための治療剤のセットを提供する。この治療剤のセットでは、該患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該特定生物学的製剤による該患者の寛解の確率が事前に算出され、該寛解の確率が高い特定生物学的製剤が該患者に投与されることを特徴とする。このような治療剤は、抗IL-6剤および抗TNF- α 剤からなる群より選択される少なくとも1つの生物学的製剤を含む。特定生物学的製剤が投与されるべきかを決定するために、患者の身体サンプル（例えば、血清）中の特定マーカーの濃度を測定して該特定生物学的製剤による有効性を判定し、判定した事項に基づいて選択しあるいは適切であると判断した場合に投与されることを説明した添付文書等が添付されていてもよい。添付文書は紙媒体で提供されていてもよいが、電子媒体で提供されてもよく、インターネット等で提供されてもよい。本発明の治療剤または治療剤ノセットとして使用され得る抗IL-6剤としては、トシリズマブ、サリルマブ、オロキズマブ、およびシルクマブ等を挙げることができるがこれらに限定されない。本発明の治療剤または治療剤ノセットとして使用され得る抗TNF- α 剤としては、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、およびセルトリズマブ等を挙げることができるがこれらに限定されない。

[0107] 本発明が治療剤のセットとして提供される場合、この治療剤のセットは、患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該特定生物学的製剤による該患者の寛解の確率が事前に算出され、該寛解の確率が高い特定生物学的製剤が該患者に投与されることを特徴とする。セットとして提供される場合は、治療剤は、各生物学的製剤と一緒に提供されてもよいが、別々に提供されてもよい。従って、治療剤がセットとして提供される場合として、各治療剤（例えば、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等）が単独で提供され、その治療剤に添付文書が提供される。この添付文書は、例えば、他の生物学的製剤と、本発明の方法に基づく有効性の判定（例えば、寛解の可能性、治療後

の症状の改善度、疾患活動性指標自体)に基づきその他の生物学的製剤と比較して投与されるべきかが判定されることを説明する記載を含む。添付文書は紙媒体でもよく、電子媒体であってもインターネット等で提供されてもよい。

[0108] 1つの実施形態では、本発明の関節リウマチ患者の治療方法は、(A) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の特定生物学的製剤による該患者の寛解を事前に判定する工程と、(B) (A)工程により該特定生物学的製剤により該患者が寛解すると判定された場合、該特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する。寛解するとの判断は、寛解を予測する回帰式において寛解の確率が一定の基準以上である場合に行われる。そのような判断は、「1. 判定方法」「2. 診断剤」の項を含む本明細書の他の箇所で具体的に述べられている手法を用いて行うことができる。

[0109] あるいは、本発明の関節リウマチ患者の治療方法は、(A) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等を含む複数の特定生物学的製剤による該患者の寛解の確率を事前に算出する工程と、(B) (A)工程により得られた寛解の確率が高い特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する。ここで特定生物学的製剤の選択は、複数の特定生物学的製剤について寛解を予測する回帰式において寛解の確率を算出し、算出された寛解の確率が高い方に該当する生物学的製剤を選択することによって行う。例えば、抗IL-6剤の寛解の予測のための特定マーカーおよび抗TNF- α 剤の寛解の予測のための特定マーカーを選択し、その特定マーカーについて対象となる患者の血清等における濃度を測定し、その濃度またはlog値等を用いて回帰式から抗IL-6剤の寛解の確率および抗TNF- α 剤の寛解の確率を算出する。ここでこれらの値に加え投与前のDAS-28値等の患者の治療前の状態の指標を併用することもできる。そして抗IL-6剤の寛解の確率と抗TNF- α 剤の寛解の確率とを比較し、高い確率を与える生物学的製剤を投与すべきと判断するこ

とができる。ここで、抗IL-6剤および抗TNF- α 剤としてはそのカテゴリーに属する限りどの種類の生物学的製剤を用いてもよいことが理解される。本明細書において別の箇所において述べたように、本発明の特定マーカーは生物学的製剤のカテゴリー（例えば、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等）が同じである限り適用できると理解されるからである。このほか具体的な選択、判断の手法については、上記「1. 判定方法」「2. 診断剤」の項を含む本明細書の他の箇所で具体的に述べられている手法を用いて行うことができる。

[0110] 他の実施形態では、本発明の関節リウマチ患者の治療方法は、（A）関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで該患者への抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定する工程と、（B）（A）工程により判定された該改善度が所定の基準以上である場合、該特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する。ある生物学的製剤を投与すべきとの判断は、本明細書で説明される治療後の症状の改善度について計算して得られた値が所定の基準以上である場合に行われる。そのような判断は、「1. 判定方法」「2. 診断剤」の項を含む本明細書の他の箇所で具体的に述べられている手法を用いて行うことができる。

[0111] さらに実施形態では、本発明の関節リウマチ患者の治療方法は、（A）関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで該患者への抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等を含む複数の特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定する工程と、（B）（A）工程により得られた該改善度が高い特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する。ここで特定生物学的製剤の選択は、複数の特定生物学的製剤について治療後の症状の改善度を予測する回帰式において治療後の症状の改善度を算出し、算出された治療後の症状の改善度が高い方に該当する生物学的製剤を選択することによって行う。例えば、抗IL-6剤の治療後の症状の改善度の予測のための特定マーカーおよび抗TNF- α 剤の治療後の症状の改

善度の予測のための特定マーカーを選択し、その特定マーカーについて対象となる患者の血清等における濃度を測定し、その濃度またはlog値等を用いて回帰式から抗IL-6剤の治療後の症状の改善度および抗TNF- α 剤の治療後の症状の改善度を算出する。ここでこれらの値に加え投与前のDAS-28値等の患者の治療前の状態の指標を併用することもできる。そして抗IL-6剤の治療後の症状の改善度と抗TNF- α 剤の治療後の症状の改善度とを比較し、高い治療後の症状の改善度を与える生物学的製剤を投与すべきと判断することができる。ここで、抗IL-6剤および抗TNF- α 剤としてはそのカテゴリーに属する限りどの種類の生物学的製剤を用いてもよいことが理解される。本明細書において別の箇所において述べたように、本発明の特定マーカーは生物学的製剤のカテゴリー（例えば、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等）が同じである限り適用できると理解されるからである。このほか具体的な選択、判断の手法については、上記「1. 判定方法」「2. 診断剤」の項を含む本明細書の他の箇所で具体的に述べられている手法を用いて行うことができる。

[0112] さらに別の実施形態では、本発明の関節リウマチ患者の治療方法は、（A）関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで関節リウマチ患者への抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等の特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定する工程と、（B）（A）工程により該疾患活動性指標が所定の基準以下である場合、該特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する。ある生物学的製剤を投与すべきとの判断は、本明細書で説明される疾患活動性指標について計算して得られた値が所定の基準以下である場合に行われる。そのような判断は、「1. 判定方法」「2. 診断剤」の項を含む本明細書の他の箇所で具体的に述べられている手法を用いて行うことができる。

[0113] なおさらなる実施形態では、本発明の関節リウマチ患者の治療方法は、（A）関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで関節リウマチ患者への抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等を含む複数の特

定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定する工程と、(B) (A) 工程により得られた該疾患活動性指標が低い特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する。ここで特定生物学的製剤の選択は、複数の特定生物学的製剤について治療後の疾患活動性指標を予測する回帰式において治療後の症状の改善度を算出し、算出された治療後の疾患活動性指標が低い方に該当する生物学的製剤を選択することによって行う。例えば、抗IL-6剤の治療後の疾患活動性指標の予測のための特定マーカーおよび抗TNF- α 剤の治療後の疾患活動性指標の予測のための特定マーカーを選択し、その特定マーカーについて対象となる患者の血清等における濃度を測定し、その濃度またはlog値等を用いて回帰式から抗IL-6剤の治療後の疾患活動性指標および抗TNF- α 剤の治療後の疾患活動性指標を算出する。ここでこれらの値に加え投与前のDAS-28値等の患者の治療前の状態の指標を併用することもできる。そして抗IL-6剤の治療後の疾患活動性指標と抗TNF- α 剤の治療後の疾患活動性指標とを比較し、治療後に低い疾患活動性指標を与える生物学的製剤を投与すべきと判断することができる。ここで、抗IL-6剤および抗TNF- α 剤としてはそのカテゴリーに属する限りどの種類の生物学的製剤を用いてもよいことが理解される。本明細書において別の箇所において述べたように、本発明の特定マーカーは生物学的製剤のカテゴリー（例えば、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤等）が同じである限り適用できると理解されるからである。このほか具体的な選択、判断の手法については、上記「1. 判定方法」「2. 診断剤」の項を含む本明細書の他の箇所で具体的に述べられている手法を用いて行うことができる。

本発明を種々の実施形態を用いて説明してきた。本明細書において本発明の説明のために引用した特許、特許出願および文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用される。

実施例

[0114] 以下に、理解の容易のために実施例を挙げて、本発明を具体的に説明する

。しかしながら、提供される実施例は、例示の目的のみに提供され、本発明を限定する目的で提供したのではない。従って、本発明の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されるものではなく、特許請求の範囲によってのみ限定される。

[0115] 1. 患者および実験方法

(患者)

以下、過去に抗サイトカイン療法（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマム、トシリズマブ等の投与）を受けていないリウマチ患者をナイーブ患者と表記し、過去に抗サイトカイン療法を受けているリウマチ患者をスイッチ患者と表記する。

[0116] 2008年3月から2013年6月までに医療法人ヤマナ会東東広島記念病院にて、メソトレキセート療法が無効であった155名の関節リウマチ患者を登録した。155名のうち、98名は抗IL-6剤であるトシリズマブの治療を受け、残り57名は抗TNF- α 剤であるエタネルセプトの治療を受けた。トシリズマブの治療を受けた98名のうち、58名が以前に抗サイトカイン療法を受けていないナイーブ患者で、40名が以前に抗サイトカイン療法を1～3回受けたスイッチ患者である。エタネルセプト治療を受けた57名のうち、49名は以前に抗サイトカイン療法を受けていないナイーブ患者で、残り8名は以前に抗サイトカイン療法を受けたスイッチ患者である。これらの全ての患者からは、血液サンプルの供給を受ける前に、書面にてインフォームドコンセントを得た。また、本研究前に医療法人ヤマナ会東東広島記念病院の倫理委員会の許可を得た上で、本試験はその許可の下に行った。

[0117] 表1に、クリニカルベースラインの個体群統計、臨床所見を示す。また、図5に、抗IL-6剤であるトシリズマブ治療患者およびTNF- α 剤であるエタネルセプト治療患者のトライアルプロファイルを示し、図6-1～図6-4に、治療前のサイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体の血清中濃度を示す。トシリズマブ治療患者中で、9名のナイーブ患者（副作用や他の疾

患が生じた患者8名と、16週間全体のデータが取得できなかった患者1名)については削除したため合計数は整合していない。また、トシリズマブ治療患者中で、副作用が生じた1名のスイッチ患者(16週間全体のデータが取得できなかった患者)も削除したため合計数は整合していない。DAS-28値、CRP、腫脹関節数、圧痛関節数、Stage、Classは、群間で差は殆どなかった(表1)。また、罹患期間は、エタネルセプト治療患者がトシリズマブ治療患者に比べて短かった(表1)。

[0118] サイトカインのベースライン濃度を作成するために、C型肝炎とガンの罹患歴がない健常者(56名;男性20名、女性36名)から血清を取得した。健常者は、財団法人パストゥール研究所または医療法人ヤマナ会東広島記念病院による健康チェックを受け、健常者からは書面にてインフォームドコンセントを得た。このベースライン濃度は、サイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体の分布パターンを求めるために使用した。

[0119] (実験手法)

治療を行う前に、関節リウマチ患者の血清におけるサイトカイン、ケモカインおよび可溶性受容体の濃度を測定した。

[0120] 図5に、8mg/kgのトシリズマブまたは50mg/kgのエタネルセプトを4週間に1回投与したナীব患者およびスイッチ患者の臨床結果を示す。治療16週間後(4回の投与後)に、DAS-28-CRP値と、寛解か非寛解であるかに基づいて治療効果を判定した。さらに、非寛解については、患者のDAS-28-CRP値に基づいて、低、中、高に分類した。DAS-28-ESR値は、関節リウマチ患者の症状を判定するために広く使用されているが、DAS-28-CRP値とDAS-28-ESR値は、殆ど互換性があり、同じ結果を導くことが報告されている(AnnRheum Dis.2007, March 407-409 Comparison of Disease Activity Score(DAS)28-erythrocyte Sedimentation rate and DAS-C-reactive protein threshold votes. Inoue E, Yamanaka H, et al.)。

[0121] 本試験では、DAS-28-CRP値を関節リウマチ患者の症状の判定に使用した。寛解はDAS-28-CRP値が<2.3、非寛解はDAS-28-CRP値が≥2.3として分

類した。非寛解した患者は、さらに、Inoue等によって開発されたDAS-28-CRP分類システムを使用してその症状の重症度に応じて、低（DAS-28-CRP値＝2.3～2.6）、中（DAS-28-CRP値＝2.7～4.1）、高（DAS-28-CRP値＞4.1）に分類した。症状の判定を一定にするために、医療法人ヤマナ会東広島記念病院の同じ医師が全ての患者の最終の症状の判定を行った。また、図7に、図5に示す各患者の臨床結果の詳細、即ち、抗IL-6（トシリズマブ）療法を受けたナイーブ患者、抗IL-6（トシリズマブ）療法を受けたスイッチ患者、および抗TNF- α （エタネルセプト）療法を受けたナイーブ患者について、治療前と治療16週後のDAS-28-CRP値を判定した結果を示す。以下、DAS-28-CRP値を単にDAS-28値と表記することもある。

[0122] （サイトカイン／ケモカイン／可溶性受容体の分析）

全てのサイトカイン測定は、マルチプレックスサイトカインアレイシステム（Bio-Plex 200、Bio-Rad Laboratories社製）を使用し、その製品プロトコールに従って実施した。全ての患者と健常者の血清は、1600g、10分間の遠心によって回収した。全ての血清サンプルは、分析まで-80℃で保存した。Bio-Plex Human Cytokine 27-Plex Panelには、27種のサイトカイン（IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17, basic FGF, eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-bb, RANTES, TNF- α , VEGF）が分析できるようになっている。また、これら以外に、sIL-6R, sgp130, sTNF-R1およびsTNF-R2についても分析した（Milliplex[®]MAP, Human Soluble Cytokine Receptor panel: Millipore Co. MA）。本試験では、56名の健常者についてこれらのサイトカイン、ケモカインおよび可溶性受容体の濃度を同時に測定し、それらの分布パターンを求めた。データの収集および分析は、Bio-Plex Manager software version 5.0を用いて行った。

[0123] （統計分析）

健常者におけるサイトカイン／ケモカイン値の分布を分析した。なお、sgp130以外のサイトカイン、ケモカインおよび可溶性受容体は濃度（p

g/ml) の値の log 値を使用して分析し、sgp130 は濃度 ($\mu\text{g/ml}$) の値をそのまま使用した。

[0124] まず、線形単回帰分析および線形多重回帰分析を行い、サイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体濃度または臨床検査値と、0週目の患者のDAS-28値から16週後のDAS-28値を引いた値との間の関連性について調べた。次に、臨床検査値を導入した回帰計算値から16週後のDAS-28値を推測した。さらに、ロジスチック単回帰分析およびロジスチック多重回帰分析を行い、血清中サイトカイン濃度と寛解または非寛解との関係について解析した。得られるパラメータのp値が <0.05 であることは、有意差があることを示している。統計分析は、全てJMP9.0ソフトウェアを用いて行った。

[0125] 2. 結果

(臨床評価)

表1および2に、患者のクリニカルベースラインの個体群統計、臨床所見、サイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体の特徴を示し、図6-1~図6-4に、治療前のサイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体の血清中濃度について、健常者と関節リウマチ患者のクリニカルベースラインの個体群統計を示す。表1中、StageはSteinbrocker(1949)の分類(I~IV; Steinbrocker0 et al:Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. JAMA 140:659,1949)、ClassはHochberg(1992)の(I~IV; HochbergMC et al, The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for theClassification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritisand Rheumatism, 35:498-502, 1992)に基づいて、関節リウマチの機能分類基準判定した結果である。これらの結果は、3つのリウマチ患者群の間で臨床的な有意差がなく、殆どのリウマチ患者において、サイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体の血清中濃度が、健常者に比べて有意に高いことを示している。

[0126]

[表1]

患者の基本情報データ

	トシリズマブ療法を受けたナイーブ患者				トシリズマブ療法を受けたスウィッチ患者				エタネルセプト療法を受けたナイーブ患者			
	n=48	75% quartile	Median	25% quartile	n=40	75% quartile	Median	25% quartile	n=43	75% quartile	Median	25% quartile
臨床パラメータ												
年齢(歳)	59.4 ± 1.8	68.5	82.0	55.3	56.75 ± 1.84	65.3	59.0	49.5	59.2 ± 1.91	68.0	61.0	52.0
罹患期間(年)	10.6 ± 1.2	13.5	10.0	3.6	10.85 ± 1.17	14.8	10.0	5.5	7.9 ± 8.4	11.0	5.0	2.5
WBC (/μl)	8254.0 ± 424.0	10247	7630	5812	8192.3 ± 371.0	9858	7670	6770	8173.4 ± 455.9	9890	7470	6200
Fa	41.5 ± 4.45	53.0	39.0	23.5	57.48 ± 7.29	86.0	54.0	21.0	54.2 ± 5.4	67.0	46.0	27.0
Ferritin	94.8 ± 12.8	114.9	81.3	40.5	54.28 ± 8.05	100.6	46.2	28.6	140.1 ± 28.4	206.3	57.7	35.1
RBC	384.2 ± 8.4	405.2	386.5	362.2	409.8 ± 8.67	448.3	402.0	374.5	402.9 ± 8.1	444.0	400.0	362.0
Hb	11.0 ± 0.23	11.8	11.3	10.4	11.77 ± 0.29	13.1	11.6	10.6	11.9 ± 0.2	13.3	12.2	10.8
Ht	35.4 ± 0.8	37.4	35.7	33.8	37.56 ± 0.82	35.4	28.1	23.3	37.3 ± 0.7	40.9	36.0	34.4
Plt	32.3 ± 1.3	38.5	32.8	25.7	29.03 ± 1.38	35.4	28.1	23.3	29.7 ± 1.5	39.2	26.5	21.8
CRP (qT/qL)(mg/dl)	3.5 ± 0.7	4.5	2.3	0.8	2.4 ± 0.5	2.9	1.2	0.4	2.8 ± 0.4	4.5	1.6	0.8
DAS28-CRP	4.6 ± 0.2	5.6	4.4	3.5	4.4 ± 0.1	5.1	4.4	3.9	4.7 ± 0.2	5.4	4.7	4.0
RF (U/ml)	155.0 ± 31.0	231.0	70.5	16.3	89.2 ± 14.5	148.0	52.0	17.0	188.3 ± 53.2	165.0	80.0	27.0
VAS	53.3 ± 3.7	71.3	50.0	30.0	57.3 ± 3.6	75.0	50.0	40.0	57.1 ± 4.3	76.0	50.0	44.3
腫瘍細胞数	7.0 ± 0.9	9.0	5.0	2.0	5.1 ± 0.5	7.8	5.0	2.0	6.4 ± 0.7	9.0	6.0	3.0
圧痛関節数	6.3 ± 0.9	9.0	4.0	2.0	5.3 ± 0.4	6.8	5.0	3.8	6.6 ± 0.8	8.0	5.0	3.0
Stage	2.8 ± 0.2	4.0	3.0	2.0	3.7 ± 0.08	4.0	4.0	3.0	2.8 ± 0.2	4.0	3.0	2.0
Class	2.0 ± 0.1	2.0	2.0	1.8	2.3 ± 0.07	3	2	2	2.2 ± 0.1	3.0	2.0	1.0

WBC 白血球数 (x10⁹/μl)
 Fe フェリチン(ng/dl) CLIAは方法
 Ferritin 赤血球数 (x10⁹/μl)
 RBC ヘモグロビン値 (g/dl)
 Hb 血小坂数 (x10⁹/μl)
 Ht C-反応蛋白 (mg/dl)
 Plt リウマチ因子濃度 (IU/ml)
 CRP 血液の量をCRPの変数に変えた疾患活動スコア
 DAS28-CRP リウマチ因子濃度(100nmとしたときの疼痛度 (mm)
 RF 今までの経緯した最大の疼痛を100mmとしたときの疼痛度 (mm)
 VAS (VAS) 関節リウマチの機能分類基準 (主にX線学的進行度)(I~IV)
 Stage (ステージ) 関節リウマチの機能分類基準 (主に日常生活上の支障度)(I~IV)
 Class (クラス) 関節リウマチの機能分類基準 (主に日常生活上の支障度)(I~IV)

DASはEULAR(ヨーロッパリウマチ連盟)が推奨する評価法で、疾患の活動性の絶対値が算出される。
 DAS28評価関節を28関節に絞り込んでいる。
 DAS28は
 ①圧痛関節
 ②腫脹関節
 ③患者による全体的健康状態(VASによる)
 ④CRPまたはESR
 以上の4項目を測定し、公式*により算出する
 公式* DAS28 = 0.56 X √T28 + √s28 + 0.7 X ln(GRP) + 0.014 X GH
 <文献> Van Der Heijde DMFM et al. Ann Rheum Dis 49, 916-920, 1990
 Van Der Heijde DMFM et al. Ann Rheum Dis 51, 177-181, 1992

- [0127] 49名のナイーブ患者が16週のトシリズマブ療法を受け、その56%の患者(27名)が寛解であり、残りの21名は非寛解であった(図5)。さらに、39名のスイッチ患者が16週のトシリズマブ療法を受け、その内、9名が寛解であり、残りの30名は非寛解であった。
- [0128] また、49名のナイーブ患者が16週の抗TNF- α 療法であるエタネルセプト療法を受け、その内、18名が寛解であり、残りの31名は非寛解であった(図5)。本試験では、スイッチ患者の数が非常に少なかったため、エタネルセプト療法に関しては、ナイーブ患者のみを分析に使用した。なお、ナイーブ患者のデータはスイッチ患者にも類推して適用し得るものと理解される。
- [0129] 図4に、トシリズマブ療法を受けたナイーブ患者における、治療前のDAS-28値(PreDAS-28 score)と、治療前のDAS-28値から16週後のDAS-28値を差し引いた値(PreDAS-28score-16W DAS-28 score)の関係を示す。図4から、殆どのナイーブ患者において、トシリズマブ療法後にDAS-28値の改善が認められた。
- [0130] (治療前のリウマチ患者におけるサイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体の血清濃度を用いた、治療16週間後のDAS-28値に基づくバイオマーカーの検索)
- 今回の結果から、ナイーブ患者の約55%と、スイッチ患者の約23%が、トシリズマブ療法後に寛解になると期待される。ナイーブ患者の約45%と、スイッチ患者の約77%は、最終の症状が同一ではないが、ある程度の症状の改善が認められる。また、ナイーブ患者の約36.7%は、エタネルセプト療法後に寛解になると期待される。そして、残りの約60%は、エタネルセプト療法後にある程度の症状の改善が認められる。
- [0131] 従来、Pers Y.M.ら(Rheumatology (2013) doi: 10.1093/rheumatology/ke t301 Firstpublished online: September 19, 2013)は、日常診察からトシリズマブ治療で12~24週後のDAS-28値を評価したところ、40%の患者で寛解となり、主な予測マーカーは若年者、高CRP値、そして心血管障害

のない患者であることを報告している。また、Koike T (J. Rheumatology 2013年11月) らは、トシリズマブ治療 28 週後に DAS28-ESR で 47.6% の寛解を報告した。一方、エタネルセプトについては、Markenson JA ら (J. Rheumatology 2011、7月、p.1273-81) が RADIUS 試験の中で、Curitis JR ら (Ann Rheum Dis. 2012. 71. 206-212) が TEMPO 試験の中で、52 週後に DAS-28 値 ≤ 3.2 の低疾患活動と寛解が得られた患者は 53% でメソトレキセートを加えると 63% となったと報告している。また、Koike T ら (J. Rheumatology 2013年10月、p.1658-1668) は、24 週後の DAS-28 値で評価すると、エタネルセプトとメソトレキセートを加えた治療が、単独またはメソトレキセート以外の抗リウマチ薬 (DMARD) を加えた治療より有効であったことを示している。さらに、Cannon GW ら (Clin Exp Rheumatol. 2013年11月) は、TEMPO および RADIUS 試験から 3 年間の観察で 35% が寛解になったと報告している。さらに、Cannon GW らは低疾患活動の方が寛解になりやすいことを示している。但し、これらの報告では、生物学的製剤による治療効果を予測判定するためのマーカーは解明されていない。

[0132] そこで、サイトカイン／ケモカインの血清中濃度を使用して、治療 16 週間後の DAS-28 値に基づく関節リウマチの改善度の推測が可能になるかを検証した。

[0133] 図 6-1～図 6-4 に、健常者と 3 つの群 (トシリズマブ療法を受けたナীব患者、トシリズマブ療法を受けたスイッチ患者、エタネルセプト療法を受けたナীব患者) について、治療前のサイトカイン／ケモカイン／可溶性受容体のベースラインの個体群統計の比較を示す。図 6-1～図 6-4 から分かるように、s g p 1 3 0、s l L - 6 R、および s T N F R 1 以外では、関節リウマチ患者における血清中の濃度が健常者に比べて有意に高かった。また、エタネルセプト療法を受けたナীব患者では、トシリズマブ療法を受けたナীব患者に比べて、サイトカイン／ケモカインの血清中濃度が低かった。また、この結果から、抗 l L - 6 療法 (トシリズマブ) 療法を受けたナীব患者は、抗 T N F - α (エタネルセプト) 療法を受けたナ

イーブ患者に比べて、治療前のCRP値が高いことも明らかとなった。

[0134] DAS-28値の改善度に関与しているサイトカイン／ケモカインを解明するために、線形単回帰分析を行った。DAS-28値の改善度（治療前のDAS-28値－治療16週後のDAS-28値）を目的変数として使用し、サイトカイン／ケモカイン／可溶性受容体の血清中濃度については、そのまままたはlog値に換算して独立変数として使用した。結果を表2に示す。表2に示すように、 $p < 0.05$ を示すlog IL-7, log IL-8, log IL-12, log IL-13, log IP-10およびlog VEGFは、抗IL-6療法（トシリズマブ療法）を受けたイーブ患者におけるDAS-28値の改善度と有意に一致していた。また、抗IL-6療法（トシリズマブ療法）を受けたスイッチ患者では、log IL-1 β , log IL-5, log IL-6, log IL-7, log IL-10, log IL-12, log IL-13, log IL-15, log FGF, log GM-CSF, log IFN- γ , log TNF- α およびlog VEGFがDAS-28値の改善度と有意に一致していた。一方、抗TNF- α 療法（エタネルセプト療法）を受けたイーブ患者では、log IL-6およびlog IP-10がDAS-28値の改善度と有意に一致していた。

[0135]

[表2]

線形単回帰分析 DAS-28改善度

目的変数: DAS-28 improvement (=0週DAS-28値-16週DAS-28値)

Cytokine/Chemokine	トシリズマブ療法を受けたナীব患者		トシリズマブ療法を受けたスイッチ患者		エタネルセプト療法を受けたナীব患者	
	Estimates	p value	Estimates	p value	Estimates	p value
logHu IL-1β	0.211	0.513	0.944	0.006	0.290	0.321
logHu IL-1ra	0.298	0.189	0.386	0.142	0.240	0.341
logHu IL-2	0.294	0.213	0.522	0.278	0.240	0.246
logHu IL-4	0.836	0.158	0.789	0.238	0.453	0.344
logHu IL-5	0.534	0.133	1.337	0.003	0.198	0.599
logHu IL-6	0.519	0.067	0.701	0.016	0.572	0.040
logHu IL-7	0.890	0.035	1.204	0.011	0.207	0.578
logHu IL-8	1.603	0.043	0.447	0.439	0.743	0.230
logHu IL-9	0.345	0.136	0.327	0.169	0.182	0.460
logHu IL-10	0.589	0.058	0.860	0.011	0.054	0.865
logHu IL-12	0.918	0.010	1.059	0.008	0.004	0.990
logHu IL-13	0.755	0.036	0.930	0.016	-0.023	0.959
logHu IL-15	0.276	0.099	0.433	0.010	0.306	0.073
logHu IL-17	0.438	0.453	0.536	0.431	-0.174	0.873
logHu Eotaxin	0.574	0.084	0.753	0.068	0.570	0.122
logHu FGF basic	0.333	0.396	0.978	0.045	0.276	0.589
logHu G-CSF	0.290	0.576	1.331	0.084	0.347	0.479
logHu GM-CSF	0.143	0.573	0.692	0.002	0.115	0.875
logHu IFN-γ	0.297	0.397	1.069	0.005	0.289	0.381
logHu IP-10	1.119	0.009	0.582	0.256	0.969	0.049
logHu MCP-1	0.610	0.135	0.543	0.208	0.659	0.103
logHu MIP-1a	0.962	0.057	0.751	0.099	0.451	0.262
logHu PDGF-bb	0.859	0.104	0.256	0.850	-0.845	0.323
logHu MIP-1b	1.108	0.108	0.124	0.842	0.461	0.258
logHu RANTES	0.664	0.144	0.297	0.519	-0.826	0.348
logHu TNF-α	0.364	0.187	0.810	0.010	0.398	0.099
logHu VEGF	0.996	0.007	0.899	0.028	0.208	0.626
spp130	0.000	0.216	0.000	0.382	0.000	0.669
logHu-sIL-6R	-0.981	0.292	0.783	0.370	-0.788	0.332
logHu-sTNFR1	-0.360	0.617	-0.555	0.439	0.131	0.828
logHu-sTNFR2	-0.855	0.312	-0.111	0.689	-0.083	0.863
CRP	0.081	0.025	0.064	0.265	0.014	0.841
0wDAS28-CRP	0.693	<0.0001	0.741	<0.0001	0.597	<0.0001
MMP	0.001	0.384	0.002	0.058	-0.001	0.473
RF	0.001	0.090	0.004	0.039	0.001	0.220
VAS	0.029	<0.0001	0.020	0.024	0.025	<0.0001
腫脹関節数	0.082	0.002	0.133	0.026	0.102	0.009
圧痛関節数	0.106	<0.0001	0.166	0.009	0.121	0.000

[0136] DAS-28値の改善度とサイトカイン／ケモカイン／可溶性受容体濃度との相関を求めるために、線形多重回帰分析を行った。その結果、段階的な多重回帰分析によって、抗IL-6療法（トシリズマブ療法）を受けたナীব患者において、log IL-1β, log IL-7, log TNF-αおよびlog sIL-6Rの組み合わせが、DAS-28値の改善度と有意な相関性があることが見出された（表3）。

[0137] 一方、抗TNF-α療法（エタネルセプト療法）を受けたナীব患者では、log IL-2, log IL-15, log IL-6R, およびlog TNFR1の組み合わせが、DAS-28値の改善度と有意な相関性があることが見出された（表4）。

[0138]

[表3]

トシリズマブ療法を受けたナイーブ患者の線形多重回帰分析 DAS-28改善度

目的変数: DAS-28 improvement (=0週DAS-28値-16週DAS-28値)

トシリズマブ療法を受けたナイーブ患者		
Multiple regression analysis (Objective value=0w-16wDAS28)		
R ²		0.376
ANOVA(分散分析)		p=0.0004
Cytokine/Chemokine/soluble receptor	Estimate	p value
intercept	5.505	0.1216
logHu IL-1 b	-3.618	0.0002
logHu IL-7	3.255	0.0002
logHu TNF-a	1.475	0.0221
logHu-sIL-6R	-1.814	0.0264

[0139] [表4]

エタネルセプト療法を受けたナイーブ患者 線形多重回帰分析 DAS-28改善度

目的変数: DAS-28 improvement (=0週DAS-28値-16週DAS-28値)

エタネルセプト療法を受けたナイーブ患者		
Multiple regression analysis (Objective value=0w-16wDAS28)		
R ²		0.343
ANOVA(分散分析)		p=0.0037
Cytokine/Chemokine/soluble receptor	Estimate	p value
intercept	7.325	0.0231
logHu IL-2	-1.567	0.0058
logHu IL-15	1.632	0.0008
logHusIL-6R	-2.540	0.0130
logHu-sTNFR1	1.973	0.0115

[0140] 治療16週後における最終評価のDAS-28値(16wDAS28)に關与しているサイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体を解明するために、線形単回帰分析を行った。治療16週後のDAS-28値を目的変数として使用し、サイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体の血中濃度については、そのまままたはlog値に換算して独立変数として使用した。表5に示すように、 $p < 0.05$ を示すsgp130では、抗IL-6療法(トシリズマブ療法)を受けたナイーブ患者における治療16週後のDAS-28値と有意に一致していた。また、抗IL-6療法(トシリズマブ療法)を受けたスイッチ患者では、log IL-1 β , log IL-2, log IL-5, log IL-15, log GM-CSF, log IFN- γ , log TNF- α およびsgp130が治療16週後のDAS-28値と有意に一致していた。一方、抗TNF- α 療法(エタネルセプト療法)を受けたナイーブ患者では、log IL-9が治療16週後のDAS-28値と有意に一致していた。

[0141] [表5]

線形単回帰分析 16週DAS-28

目的変数:16週DAS-28

Simple linear regression analysis of cytokine /chemokine /soluble receptor based on DAS-28 16w

Simple linear regression analysis were performed to find the parameters related to 16wDAS-28 (=16wDAS28).

Cytokine/Chemokine		Naïve Tocilizumab Therapy		Switch Tocilizumab Therapy		Naïve Etanercept Therapy	
		Estimates	p value	Estimates	p value	Estimates	p value
		トシリズマブ ナイーブ		トシリズマブ スウィッチ		エタネルセプト ナイーブ	
logHu IL-1b	pg/ml	0.094	0.881	-0.604	0.035	-0.047	0.860
logHu IL-1ra	pg/ml	-0.178	0.269	0.041	0.850	0.053	0.817
logHu IL-2	pg/ml	-0.078	0.644	-0.482	0.012	0.179	0.341
logHu IL-4	pg/ml	0.335	0.426	-0.798	0.140	-0.190	0.661
logHu IL-5	pg/ml	-0.131	0.806	-0.832	0.025	0.119	0.724
logHu IL-6	pg/ml	0.286	0.156	-0.301	0.216	0.095	0.712
logHu IL-7	pg/ml	0.026	0.933	-0.617	0.119	0.199	0.550
logHu IL-8	pg/ml	0.568	0.319	0.168	0.721	-0.175	0.756
logHu IL-9	pg/ml	-0.174	0.291	-0.190	0.330	0.545	0.011
logHu IL-10	pg/ml	-0.232	0.298	-0.395	0.163	0.351	0.217
logHu IL-12	pg/ml	-0.202	0.438	-0.529	0.115	0.413	0.177
logHu IL-13	pg/ml	-0.100	0.899	-0.533	0.096	0.467	0.236
logHu IL-15	pg/ml	-0.053	0.660	-0.325	0.019	0.092	0.557
logHu IL-17	pg/ml	-0.578	0.158	-0.619	0.262	-0.578	0.556
logHu Eotaxin	pg/ml	-0.363	0.124	-0.360	0.291	0.056	0.868
logHu FGF basic	pg/ml	-0.168	0.546	-0.688	0.085	0.493	0.281
logHu G-CSF	pg/ml	-0.321	0.380	-0.978	0.120	-0.032	0.943
logHu GM-CSF	pg/ml	-0.036	0.839	-0.589	0.001	0.191	0.368
logHu IFN-g	pg/ml	0.038	0.879	-0.709	0.024	0.015	0.960
logHu IP-10	pg/ml	-0.048	0.877	0.241	0.568	0.104	0.818
logHu MCP-1	pg/ml	0.144	0.623	-0.113	0.739	0.009	0.981
logHu MIP-1a	pg/ml	0.196	0.591	-0.388	0.301	0.051	0.890
logHu PDGF-bb	pg/ml	0.097	0.798	-0.165	0.720	0.794	0.301
logHu MIP-1b	pg/ml	0.351	0.477	-0.284	0.573	-0.396	0.281
logHu RANTES	pg/ml	0.249	0.444	-0.452	0.224	0.382	0.631
logHu TNF-a	pg/ml	-0.033	0.865	-0.646	0.012	0.035	0.875
logHu VEGF	pg/ml	0.400	0.139	-0.042	0.902	0.573	0.132
sgp130	μ g/ml	-3.785	0.046	-7.801	0.001	-3.005	0.207
logHu-sIL-6R	pg/ml	-0.866	0.187	-1.246	0.075	-0.754	0.336
logHu-sTNFR1	pg/ml	-1.028	0.039	0.033	0.955	0.094	0.902
logHu-sTNFR2	pg/ml	-0.179	0.766	0.078	0.728	0.690	0.115
DAS-28 0w		0.306	0.000	0.259	0.097	0.403	0.003
MMP		0.000	0.645	0.000	0.464	0.002	0.023
RF		0.001	0.378	0.000	0.818	0.000	0.504
VAS		0.003	0.842	0.004	0.560	0.006	0.334
腫脹関節数		0.069	0.000	0.066	0.183	0.081	0.022
疼痛関節数		0.067	0.000	0.074	0.166	0.042	0.193
Stage		0.092	0.418	0.393	0.162	-0.197	0.232
Class		0.188	0.483	0.130	0.680	0.453	0.096

[0142] 治療16週後のDAS-28値とサイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体濃度との相関を求めるために、線形多重回帰分析を行った。その結果、表6に示すように、段階的な多重回帰分析によって、抗IL-6療法（トシリズマブ療法）を受けたナイーブ患者において、sgp130, log IL-8, log Eotaxin, log IP-10, log TNFR1, lo

g TNFR11, log IL-6, および log IL-VEGF の組み合わせが、治療16週後のDAS-28値と有意な相関性があることが見出された。また、log IL-VEGFを使用しなくても、極めて有意な相関性があることが見出された(表7)。

[0143] また、抗IL-6療法(トシリズマブ療法)を受けたスイッチ患者においては、sgp130, log IP-10, および log GM-CSFの組み合わせが、治療16週後のDAS-28値と有意な相関性があることが見出された(表8)。

[0144] 一方、抗TNF-α療法(エタネルセプト療法)を受けたナীব患者については、治療前のDAS-28値、log IL-6, および log IL-13の組み合わせでも、DAS-28値の改善度と相関が認められた(表9)。また、抗TNF-α療法(エタネルセプト療法)を受けたナীব患者において、治療前のDAS-28値を使用しなくても、log IL-9, log TNF-α, および log VEGFの組み合わせが、治療16週後のDAS-28値と有意な相関性があることも見出された(表10)。

[0145] [表6]

トシリズマブナীব線形多重回帰分析 目的変数16週DAS-28

Multiple linear regression analysis of cytokine /chemokine /soluble receptor based on 16w DAS-28
 A. Multiple regression analysis were performed to find the parameters related to 16wDAS-28 (=16wDAS28).

Naïve Tocilizumab Therapy トシリズマブ ナীব		
Multiple regression analysis (Objective value=16wDAS28)		
R ²	0.646	
ANOVA(分散分析)	p<0.0001	
Cytokine/Chemokine/soluble receptor	Estimate	p value
intercept	6.909	0.001
sgp130#	-0.534	0.002
log IL-8	3.940	<.0001
log Eotaxin	-1.039	<.0001
log IP-10	-1.002	0.002
log sTNFRI	-2.580	<.0001
log sTNFRII	1.407	0.030
log IL-6	0.744	0.002
log VEGF	-0.850	0.039

sgp130# : μ g/ml
 others : pg/ml

[0146] [表7]

トシリズムブナイーブ線形多重回帰分析 目的変数16週DAS-28

Multiple linear regression analysis of cytokine /chemokine /soluble receptor based on 16w DAS-28
 A. Multiple regression analysis were performed to find the parameters related to 16wDAS-28 (=16wDAS28).

Naïve Tocilizumab Therapy トシリズムブ ナイーブ		
Multiple regression analysis (Objective value=16wDAS28)		
R ² 0.605		
ANOVA(分散分析) p<0.0001		
Cytokine/Chemokine/soluble receptor	Estimate	p value
intercept	4.731	0.0127
sgp130#	-0.543	0.003
log IL-8	2.551	<.0001
log Eotaxin	-0.937	0.0004
log IP-10	-1.116	0.0007
log sTNFR1	-2.010	0.0004
log sTNFR2	1.630	0.0152
log IL-6*	0.577	0.0096

sgp130# : μ g/ml
 others : pg/ml

[0147] [表8]

トシリズムブスイッチ線形多重回帰分析 目的変数16週DAS-28

Multiple linear regression analysis of cytokine /chemokine /soluble receptor based on 16w DAS-28
 A. Multiple regression analysis were performed to find the parameters related to 16wDAS-28 (=16wDAS28).

トシリズムブスイッチ		
Multiple regression analysis (Objective value=16wDAS28)		
R ² 0.486		
ANOVA(分散分析) p<0.0001		
Cytokine/Chemokine/soluble receptor	Estimate	p value
intercept	2.837	0.011
sgp130#	-0.604	0.003
log IP-10	0.714	0.003
log GM-CSF	-0.622	0.0003

sgp130# : μ g/ml
 others : pg/ml

[0148]

[表9]

エタネルセプト療法を受けたナীব患者の線形多重回帰分析

Multiple linear regression analysis of cytokine/chemokine/soluble receptor and DAS28-CRP before therapy on 16week Das-28.

目的変数: 16週DAS-28

Naive Etanercept Therapy		
Multiple regression analysis (Objective value=16wDAS28)		
R ²	0.321	
ANOVA(分散分析)	p=0.0016	
Cytokine/Chemokine/soluble receptor	estimate	p value
intercept	0.081	0.907
DAS28-CRP (治療前)	0.522	0.000
logHu IL-6	-0.969	0.015
log HuIL-13	1.409	0.015

[0149] [表10]

エタネルセプトナীব線形多重回帰分析 目的変数16週DAS-28

Multiple linear regression analysis of cytokine /chemokine /soluble receptor based on 16w DAS-28

A. Multiple regression analysis were performed to find the parameters related to 16wDAS-28 (=16wDAS28).

トシリズマブスイッチ		
Multiple regression analysis (Objective value=16wDAS28)		
R ²	0.264	
ANOVA(分散分析)	p=0.0093	
Cytokine/Chemokine/soluble receptor	Estimate	p value
intercept	0.703	0.348
log IL-9	0.646	0.007
log TNF- α	-0.551	0.039
log VEGF	0.858	0.053

IL-9, TNF- α , VEGF : pg/ml

[0150] また、表7に示す線形多重回帰分析に基づいて求められた前記回帰式(4)を使用して、抗IL-6療法(トシリズマブ療法)を受けたナীব患者における治療16週後のDAS-28値の予測値を求めた。図1に、回帰式(4)によって算出された治療16週後のDAS-28値の予測値と、治療16週後のDAS-28値の実際値との対比を行った結果を示す。この結果から、表7に示す線形多重回帰分析の結果から推測される治療16週後のDAS-28値は、治療16週後のDAS-28値の実際値とよく一致していることが確認された。

[0151] また、表8に示す線形多重回帰分析に基づいて求められた前記回帰式(5)を使用して、抗IL-6療法(トシリズマブ療法)を受けたスイッチ患者

における治療 16 週後の DAS-28 値の予測値を求めた。図 2 に、回帰式 (5) によって算出された治療 16 週後の DAS-28 値の予測値と、治療 16 週後の DAS-28 値の実際値との対比を行った結果を示す。この結果から、表 8 に示す線形多重回帰分析の結果から推測される治療 16 週後の DAS-28 値は、治療 16 週後の DAS-28 値の実際値とよく一致していることが確認された。

[0152] 表 10 に示す線形多重回帰分析に基づいて求められた前記回帰式 (7) を使用して、抗 TNF- α 療法 (エタネルセプト療法) を受けたナীব患者における治療 16 週後の DAS-28 値の予測値を求めた。図 3 に、回帰式 (7) によって算出された治療 16 週後の DAS-28 値の予測値と、治療 16 週後の DAS-28 値の実際値との対比を行った結果を示す。この結果から、表 10 に示す線形多重回帰分析の結果から、治療 16 週後の DAS-28 値をある程度推測し得ることが確認された。

[0153] また、抗 TNF- α 療法 (エタネルセプト療法) を受けたナীব患者において、仮に抗 TNF- α 療法 (エタネルセプト療法) を受けずに抗 IL-6 療法 (トシリズマブ療法) を受けたと仮定して、治療 16 週後の DAS-28 の予測値を前記回帰式 (4) を使用して求めた。図 8 に、抗 TNF- α 療法 (エタネルセプト療法) の治療 16 週後の DAS-28 の実際値と、抗 IL-6 療法 (トシリズマブ療法) を受けたと仮定して推測される治療 16 週後の DAS-28 値の予測値を示す。この結果から、抗 TNF- α 療法 (エタネルセプト療法) を受けたナীব患者については、抗 IL-6 療法 (トシリズマブ療法) を受けた方がより高い治療効果が予測される患者 (図 8 の a)、抗 TNF- α 療法 (エタネルセプト療法) と抗 IL-6 療法 (トシリズマブ療法) に差が殆ど認められないと予測される患者 (図 8 の b)、および抗 TNF- α 療法 (エタネルセプト療法) を受けた方がより高い治療効果が認められると予測される患者 (図 8 の c) に分類された。図 8 の a に示す患者については、実際に受けた抗 TNF- α 療法 (エタネルセプト療法) よりも、抗 IL-6 療法 (トシリズマブ療法) の方が有効であると推測されることから、本発明によって、治療前に抗 IL-6 療法および抗 TNF- α 療法による DAS-28 値

を推測しておくことにより、より有効な治療薬の選定が可能になることも明らかとなった。

[0154] (治療前のリウマチ患者におけるサイトカイン／ケモカイン／可溶性受容体の血清濃度を用いた、寛解の可能性を予測判定するためのバイオマーカーの検索)

関節リウマチの治療において、患者の症状に一部でも改善が認められることは望ましいが、完全寛解に至ることが最も望ましい。そこで、さらに、最終のDAS-28値を推測する諸因子に加えて、患者が完全寛解に至るか否かを予測するサイトカイン／ケモカイン／可溶性受容体の探索を行った。

[0155] 完全寛解と非寛解の患者群について、ロジスチック単回帰分析によって、サイトカイン／ケモカイン／可溶性受容体濃度のデータを分析した。また、抗IL-6療法（トシリズマブ療法）を受けたナীব患者およびスイッチ患者、並びに、抗TNF- α 療法（エタネルセプト療法）を受けたナীব患者について、ロジスチック単回帰分析によって、サイトカイン／ケモカイン／可溶性受容体濃度のデータを分析した結果を表10に示す。ロジスチック単回帰分析によって、腫脹関節数（swollen joint count）および圧痛関節数（tender joint count）と、DAS-28値は、完全寛解と非寛解の群間で有意に異なっていることが明らかとなった。さらに、sgp130は、抗IL-6療法（トシリズマブ療法）を受けたナীব患者およびスイッチ患者において、完全寛解と非寛解の群間で有意に異なっていた（表11）。一方、抗TNF- α 療法（エタネルセプト療法）を受けたナীব患者では、寛解と非寛解の群間でsgp130の有意な差異は認められなかった（表11）。また、寛解と非寛解の患者について、血清中のsgp130濃度と治療前のDAS-28値の関係を分析した結果を図9に示す。図9から明らかのように、寛解に至った多くの患者では、sgp130の濃度が高かった。

[0156]

[表11]

ロジスティック単回帰解析

Cytokine/Chemokine		トシリズマブ療法を受けた ナイーブ患者(n=48)		トシリズマブ療法を受け たスイッチ患者(n=40)		エタネルセプト療法を受 けたナイーブ患者(n=43)	
		Whole Model Test	Parameter Estimates	Whole Model Test	Parameter Estimates	Whole Model Test	Parameter Estimates
		Single logistic analysis, p value	Estimates	Single logistic analysis, p value	Estimates	Single logistic analysis, p value	Estimates
logHu IL-1b	pg/ml	0.378	0.486	0.147	-1.081	0.577	-0.274
logHu IL-1ra	pg/ml	0.148	-0.628	0.087	1.573	0.323	0.478
logHu IL-2	pg/ml	0.856	0.074	0.080	-1.009	0.857	0.064
logHu IL-4	pg/ml	0.534	0.638	0.420	-1.241	0.965	-0.035
logHu IL-5	pg/ml	0.814	0.143	0.189	-1.276	0.896	-0.083
logHu IL-6	pg/ml	0.184	0.663	0.270	-0.710	0.950	-0.030
logHu IL-7	pg/ml	0.585	0.401	0.233	-1.231	0.660	0.280
logHu IL-8	pg/ml	0.432	1.088	0.864	-0.207	0.751	-0.333
logHu IL-9	pg/ml	0.545	-0.242	0.289	-0.540	0.020	1.075
logHu IL-10	pg/ml	0.604	-0.281	0.196	-0.948	0.572	0.310
logHu IL-12	pg/ml	0.773	-0.181	0.113	-1.457	0.833	0.123
logHu IL-13	pg/ml	0.963	0.029	0.432	-0.669	0.671	0.322
logHu IL-15	pg/ml	0.924	0.027	0.173	-0.519	0.942	0.021
logHu IL-17	pg/ml	0.197	-1.332	0.920	0.147	0.691	-0.730
logHu Eotaxin	pg/ml	0.447	-0.441	0.512	-0.590	0.639	0.299
logHu FGF basic	pg/ml	0.792	-0.177	0.725	-0.371	0.402	0.773
logHu G-CSF	pg/ml	0.599	-0.471	0.786	-0.450	0.901	-0.104
logHu GM-CSF	pg/ml	0.910	0.104	0.099	-0.930	0.798	-0.102
logHu IFN-g	pg/ml	0.536	0.369	0.190	-1.081	0.681	-0.228
logHu IP-10	pg/ml	0.647	-0.344	0.604	0.557	0.393	0.733
logHu MCP-1	pg/ml	0.402	0.593	0.696	-0.366	0.960	0.035
logHu MIP-1a	pg/ml	0.428	0.898	0.305	-0.963	0.885	-0.098
logHu PDGF-bb	pg/ml	0.751	0.290	0.458	0.894	0.356	1.357
logHu MIP-1b	pg/ml	0.709	0.444	0.508	-0.882	0.161	-0.991
logHu RANTES	pg/ml	0.748	0.252	0.866	0.166	0.823	-0.335
logHu TNF-a	pg/ml	0.787	0.127	0.143	-1.020	0.694	-0.162
logHu VEGF	pg/ml	0.400	0.558	0.389	-0.793	0.967	0.030
sgp130	μ g/ml	-18.182	0.003	-24.159	0.003	0.212	-5.882
logHu-sIL-6R	pg/ml	0.118	-2.590	0.023	-5.922	0.679	0.590
logHu-sTNFR1	pg/ml	0.302	-1.284	0.843	-0.306	0.566	0.591
logHu-sTNFR2	pg/ml	0.719	-0.519	0.064	1.210	0.390	0.775
age		0.139	0.039	0.064	-0.073	0.444	0.019
Duration of disease		0.228	0.041	0.221	-0.059	0.414	0.033
WBC		0.173	0.000	0.434	0.000	0.057	0.000
DAS28-CRP		0.011	0.608	0.689	0.165	0.005	0.845
VAS		0.328	0.013	0.810	0.005	0.419	0.011
CRP		0.993	0.001	0.939	-0.009	0.019	0.342
RF		0.121	0.002	0.995	0.000	0.015	0.006
腫脹関節数		0.015	0.123	0.193	0.182	0.012	0.218
圧痛関節数		0.014	0.123	0.363	0.137	0.046	0.147
Stage		0.237	0.328	0.352	0.651	0.615	-0.158
Class		0.459	0.481	0.806	-0.201	0.403	0.438

[0157] 段階的なフォワードロジスティック多重回帰分析によって、抗IL-6剤（トシリズマブ）投与前の患者におけるサイトカイン/ケモカイン/可溶性受容体の血清濃度に基づいて、寛解と非寛解の予測バイオマーカーとしての多

変数モデルの検討を行った。段階的なフォワードロジスティック多重回帰分析とROCカーブに基づいて見出された寛解と非寛解の予測バイオマーカの好ましい組み合わせを表12および13に示す。この分析結果から、抗IL-6療法（トシリズマブ療法）を受けたナীব患者では、sgp130、log IP-10、log sTNFR11およびlog IL-6が、寛解に至るか否かを高精度に判断する上での予測バイオマーカとなり得ることが明らかとなった（ $p=0.0004$ ）（表11a）。また、log IL-7（ $p=0.0003$ ）、log IL-1 β （ $p=0.0005$ ）またはlog MCP-1（ $p=0.0004$ ）も、sgp130、log IP-10、およびlog sTNFR11との組み合わせについても、抗IL-6療法（トシリズマブ療法）を受けたナীব患者において、寛解に至るか否かを高精度に判断する上での予測バイオマーカとなり得ることが明らかとなった（表12b~d）。sgp130単独と、sgp130と、log IL-6、log IP-10およびlog TNFR11とを組み合わせたROCカーブを比較したグラフを図11に示す。図11に示すように、sgp130単独よりもはるかに、sgp130と、log IL-6、log IP-10およびlog TNFR11とを組み合わせたROCカーブで予測精度が高まることが示され、実に、AUCレベルで0.85または0.89という高い値を示した。

[0158] また、抗IL-6療法（トシリズマブ療法）を受けたスイッチ患者では、sgp130、log IP-10、log sTNFR11およびlog IL-6の組み合わせが、寛解に至るか否かを高精度に判断する上での予測バイオマーカとなり得ることが明らかとなった（ $p=0.002$ ）（表13a）。さらに、sgp130、log IP-10、log sTNFR11およびlog IL-1 β の組み合わせでも、寛解に至るか否かを高精度に判断する上での予測バイオマーカとなり得ることが明らかとなった（ $p=0.003$ ）（表13b）。

[0159] 一方、抗TNF- α 療法（エタネルセプト療法）を受けたナীব患者に

については、抗IL-6療法であるトシリズマブ療法で得られたロジスチック多重回帰分析とROCカーブに基づいて見出された寛解の可能性を予測判定するバイオマーカー群では $p=0.257$ となり、このバイオマーカー群によって寛解に至るか否かを予測できないことが示された（表14）。一方、別のロジスチック多重回帰分析により、表15に示されるように、治療前のDAS-28値（0wDAS-28）、 \log VEGF、および \log PDGF-bbの組み合わせによっても、ある程度は寛解の可能性を予測判定できることも示された。さらに、表16に示されるように、抗TNF- α 療法（エタネルセプト療法）を受けたナীব患者については、治療前のDAS-28値（0wDAS-28）を使用しなくても、 \log IL-9および \log TNF- α の組み合わせによっても、ある程度は寛解の可能性を予測判定できることも明らかとなった。即ち、関節リウマチ患者は、その病態が多様化しており、寛解の可能性を予測判定するバイオマーカーは、IL-6阻害が有効な患者とTNF- α 阻害が有効な患者では異なっていることが示唆された。

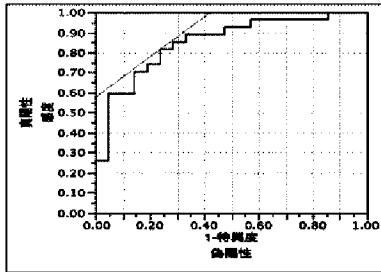
[0160]

[表12]

トシリズマブ ナイーブ ロジスティック多重回帰解析

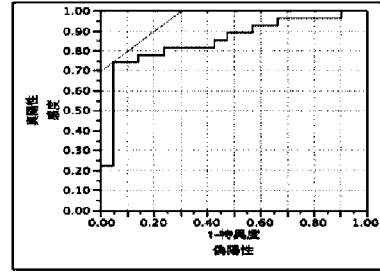
multiple logistic analysis, 目的変数:remission vs non-remission

a. Whole Model Test p=0.0004		
Parameter Estimates		
Term	Estimates	p value(Prob>ChiSq)
Intercept	-5.092	0.466
sgp130	-36.648	0.001
logHu IP-10	-4.004	0.007
logHu-sTNFRII	5.632	0.016
logHu IL-6	1.658	0.034



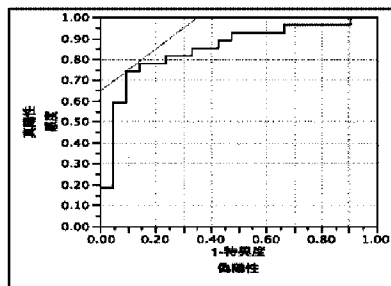
Area Under Curve=0.85009

b. Whole Model Test p=0.0003		
Parameter Estimates		
Term	Estimates	p value(Prob>ChiSq)
Intercept	-3.467	0.621
sgp130	-42.849	0.001
logHu IP-10	-4.430	0.005
logHu-sTNFRII	5.736	0.017
logHu IL-7	2.705	0.035



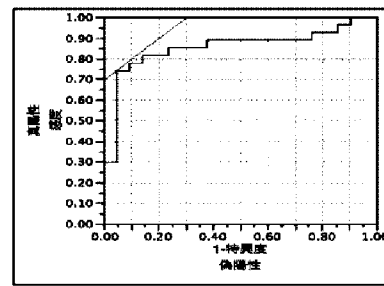
Area Under Curve=0.84832

c. Whole Model Test p=0.0004		
Parameter Estimates		
Term	Estimates	p value(Prob>ChiSq)
Intercept	-2.834	0.684
sgp130	-38.721	0.001
logHu IP-10	-4.664	0.007
logHu-sTNFRII	5.369	0.020
logHu MCP-1	2.502	0.040



Area Under Curve=0.84832

d. Whole Model Test p=0.0005		
Parameter Estimates		
Term	Estimates	p value(Prob>ChiSq)
Intercept	-1.269	0.853
sgp130	-39.538	0.001
logHu IP-10	-3.807	0.008
logHu-sTNFRII	5.086	0.026
logHu IL-1b	1.647	0.050



Area Under Curve=0.85362

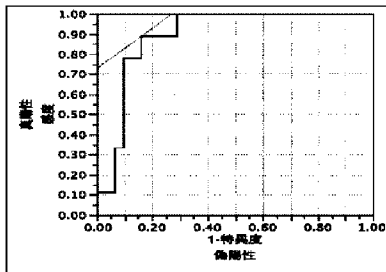
[0161]

[表13]

トシリズムマブ スイッチ ロジスティック多重回帰分析
 multiple logistic analysis, 目的変数 remission vs non-remission

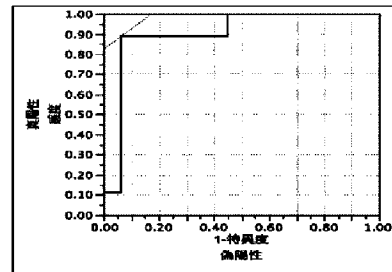
a. Whole Model Test p=0.0020		
Parameter Estimates		
Term	Estimates	p value(Prob>ChiSq)
Intercept	-10.935	0.190
sgp130#	-29.051	0.020
logHu IP-10	4.466	0.060
logHu-sTNFR II	2.067	0.084
logHu IL-6	-2.757	0.047

b. Whole Model Test p=0.0030		
Parameter Estimates		
Term	Estimate	Prob>ChiSq
Intercept	-9.671	0.217
sgp130#	-27.150	0.028
logHu IP-10	3.205	0.095
logHu-sTNFR II	1.914	0.090
logHu IL-1b	-2.540	0.055



Area Under Curve =0.892

sgp130#;μ g/ml



Area Under Curve = 0.899

sgp130#;μ g/ml

[0162] [表14]

トシリズムマブ療法を受けた患者から得られたロジスティック多重回帰分析結果に基づいて見出された寛解の可能性を予測判定するバイオマーカーを用いて、エタネルセプト療法を受けたナীব患者についてロジスティック多重回帰分析を行った結果

Whole Model Test p=0.257		
Parameter Estimates		
Term	Estimates	p value(Prob>ChiSq)
Intercept	-6.489	0.179
sgp130	-9.591	0.150
logHu IL-6	-0.422	0.467
logHu IP-10	0.893	0.435
logHu-sTNFR II	1.789	0.235

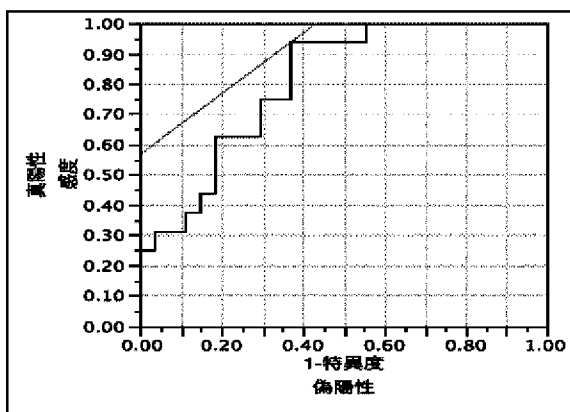
[0163]

[表15]

エタンルセプトナイーブ ロジスチック多重回帰分析

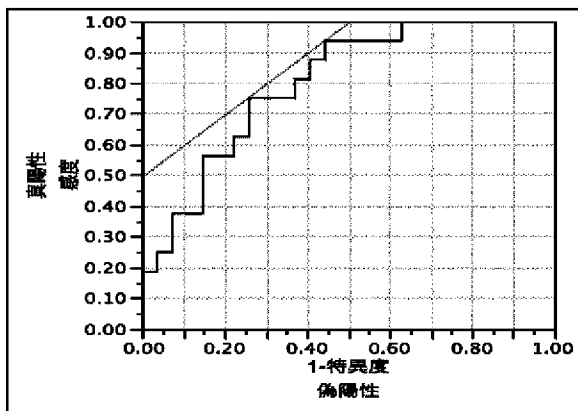
multiple logistic analysis, 目的変数:remission vs non-remission

Whole Model Test		p=0.0034
Parameter Estimates		
Term	Estimates	p value(Prob>ChiSq)
Intercept	-19.058	0.025
0w DAS28-CRP	1.390	0.007
log VEGF	-2.763	0.045
log PDGF-bb	4.962	0.042



Area Under Curve=0.8055

Whole Model Test		p=0.0071
Parameter Estimates		
Term	Estimates	p value(Prob>ChiSq)
Intercept	4.491	0.031
0w DAS28-CRP	1.107	0.007
log MIP-1a	-1.808	0.082
log PDGF-bb	3.930	0.069



Area Under Curve=0.7986

[0164] [表16]

エタノルセプトナীব ログスチック多重回帰分析

multiple logistic analysis, 目的変数: remission vs non-remission

Whole Model Test		p=0.0115
Parameter Estimates		
Term	Estimates	p value(Prob>ChiSq)
Intercept	-1.004	0.337
log IL-9	1.711	0.012
log TNF- α	-1.031	0.079

Area Under Curve : 0.745

[0165] (DAS28-CRPとDAS28-ESRとの比較)

DAS-28-CRP値とDAS-28-ESR値は、殆ど互換性があり、同じ結果を導くことが報告されている (AnnRheum Dis.2007, March 407-409 Comparison of Disease Activity Score(DAS)28-erythrocyteSedimentation rate and DAS-C-reactive protein threshold votes. Inoue E, Yamanaka H, et al.) と上述したが、これを実証するために、16週後のDA28-ESRスコアを、サイトカイン／ケモカイン／可溶性受容体レベルについて多変量線形回帰分析を行った。その結果を以下の表に示す。

[表17]

	トシリズマブ療法を受けた ナイーブ患者		トシリズマブ療法を受け たスイッチ患者	
n(F/M)	n=45 (42/3)		n=37 (31/6)	
R ²	0. 4 3 7		0. 4 8 6	
	P=0. 0003		P<0. 0 0 0 1	
サイトカイン/ケモカイン /可溶性受容体	Estimate	p 値	Estimate	p 値
Intercept	3. 2 6 0	0. 0 2 7	2. 2 8	0. 1 8 9
Sgp130	-7. 3 1 7	0. 0 2 0	-8. 1 8	0. 0 0 3
logIP-10	-0. 8 8 7	0. 0 4 8	0. 9 7	0. 0 8 3
logIL-6	0. 6 0 1	0. 0 5 1		
logIL-8	3. 1 7 1	0. 0 0 0		
logEotaxin	-1. 0 2 6	0. 0 0 6		
logGM-CSF			-0. 6 8	0. 0 0 3

また、トシリズマブ療法を受けたナイーブ患者およびスイッチ患者の治療前および治療後のDAS28-CRPおよびDAS28-ESRスコアのプロット図を図10に示す。このように、ナイーブ患者では、sgp130、logIL-6、logIL-8、logEotaxin、logIP-10の値が予測マーカー（バイオマーカー）であることを示し、スイッチ患者では、sgp130、logGM-CSFおよびlogIP-10の値が予測マーカー（バイオマーカー）であることを示した。

産業上の利用可能性

[0166] 本発明は、健康産業（医療、製薬等）などの分野で利用可能である。

請求の範囲

- [請求項1] 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで特定生物学的製剤による該患者の寛解を事前に判定する方法。
- [請求項2] 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記特定マーカーはIP-10、sTNFR11、IL-6、IL-7、MCP-1およびIL-1 β からなる群より選択される少なくとも1つとsgp130との組み合わせを含む、請求項1に記載の方法。
- [請求項3] 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記特定マーカーは(i) sgp130と、(ii) IP-10と、(iii) sTNFR11と、(iv) IL-6、IL-7、MCP-1またはIL-1 β との組み合わせを含む、請求項1に記載の方法。
- [請求項4] 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記患者は過去に抗サイトカイン療法を受けている関節リウマチ患者であり、前記マーカーは(i) sgp130と、(ii) IP-10と、(iii) sTNFR11と、(iv) IL-6またはIL-1 β との組み合わせである、請求項1に記載の方法。
- [請求項5] 前記特定生物学的製剤は抗TNF- α 剤であり、前記特定マーカーはIL-9およびTNF- α の組み合わせ、またはVEGFもしくはMIP-1a、PDGFbbおよび前記患者の治療前の状態の指標の組み合わせを含む、請求項1に記載の方法。
- [請求項6] 前記特定生物学的製剤は抗TNF- α 剤であり、前記特定マーカーはIL-9およびTNF- α の組み合わせを含む、請求項1に記載の方法。
- [請求項7] 前記身体サンプルは血清である、請求項1に記載の方法。
- [請求項8] 前記患者の寛解の事前の判定は、前記特定マーカーの濃度の値もしくはそのlog値または前記患者の治療前の状態の指標を用いた回帰式で算出された寛解の確率に基づいて行われる、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

- [請求項9] 前記回帰式での算出は、前記 s g p 1 3 0 では濃度値を、および他の前記特定マーカーでは濃度の l o g 値を用いてなされる、請求項 8 に記載の方法。
- [請求項10] 前記回帰式は回帰式 (8) ~ (1 6) のいずれかから選択される、請求項 9 に記載の方法。
- [請求項11] 請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法に従って前記特定生物学的製剤による寛解を事前に判定し、該寛解の確率が高い特定生物学的製剤を選択することにより前記患者に有効な生物学的製剤を選択する方法。
- [請求項12] (A) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで特定生物学的製剤による該患者の寛解を事前に判定する工程と、(B) (A) 工程により該特定生物学的製剤により該患者が寛解すると判定された場合、該特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する関節リウマチ患者の治療方法。
- [請求項13] (A) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで複数の特定生物学的製剤による該患者の寛解の確率を事前に算出する工程と、(B) (A) 工程により得られた寛解の確率が高い特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する関節リウマチ患者の治療方法。
- [請求項14] 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して特定生物学的製剤による該患者の寛解を事前に判定する方法に用いられる、該特定マーカーを検出するための試薬を含む診断剤。
- [請求項15] 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して複数の特定生物学的製剤による該患者の寛解の確率を事前に算出し、該寛解の確率が高い特定生物学的製剤を選択することにより該患者に有効な生物学的製剤を選択する方法に用いられる、該特定マーカーを検出するための試薬を含む診断剤。
- [請求項16] 特定生物学的製剤を含む関節リウマチ患者を治療するための治療剤で

あって、該患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該特定生物学的製剤による該患者の寛解が事前に判定され、寛解すると判断された場合に該特定生物学的製剤が投与されることを特徴とする、治療剤。

- [請求項17] 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで該患者への特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定する方法。
- [請求項18] 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記特定マーカーはIL-1 β 、IL-7、TNF- α およびsIL-6Rの組み合わせを含む、請求項17に記載の方法。
- [請求項19] 前記特定生物学的製剤は抗TNF- α 剤であり、前記特定マーカーはIL-2、IL-15、sIL-6R、およびsTNFR1の組み合わせ、またはIL-6およびIL-13の組み合わせを含む、請求項17に記載の方法。
- [請求項20] 前記身体サンプルは血清である、請求項17～19のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項21] 前記治療後の症状の改善度の事前の判定は、前記特定マーカーの濃度の値もしくはそのlog値または前記患者の治療前の状態の指標を用いた回帰式で算出された治療後の症状の改善度に基づいて行われる、請求項17～20のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項22] 前記回帰式での算出は、前記sgp130では濃度値を、および他の前記特定マーカーでは濃度のlog値を用いてなされる、請求項21に記載の方法。
- [請求項23] 前記回帰式は、回帰式(1)～(2)のいずれかから選択される、請求項22に記載の方法。
- [請求項24] 請求項17～23のいずれか1項に記載の方法に従って前記特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定し、該治療後の症状の改善度が高い生物学的製剤を選択することにより前記患者に有効

な生物学的製剤を選択する方法。

- [請求項25] (A) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカの濃度を測定することで該患者への特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定する工程と、(B) (A) 工程により判定された該改善度が所定の基準以上である場合、該特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する関節リウマチ患者の治療方法。
- [請求項26] (A) 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカの濃度を測定することで該患者への複数の特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定する工程と、(B) (A) 工程により得られた該改善度が高い特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する関節リウマチ患者の治療方法。
- [請求項27] 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカの濃度を測定して該患者への特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定する方法に用いられる、該特定マーカを検出するための試薬を含む診断剤。
- [請求項28] 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカの濃度を測定して該患者への複数の特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度を事前に判定し、該改善度が高い特定生物学的製剤を選択することにより該患者に有効な生物学的製剤を選択する方法に用いられる、該特定マーカを検出するための試薬を含む診断剤。
- [請求項29] 特定生物学的製剤を含む関節リウマチ患者を治療するための治療剤であって、該関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカの濃度を測定して該患者への特定生物学的製剤による治療後の症状の改善度が事前に判定され、該改善度が所定の基準以上である場合に該特定生物学的製剤が投与されることを特徴とする、治療剤。
- [請求項30] 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカの濃度を測定することで該患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定する方法。

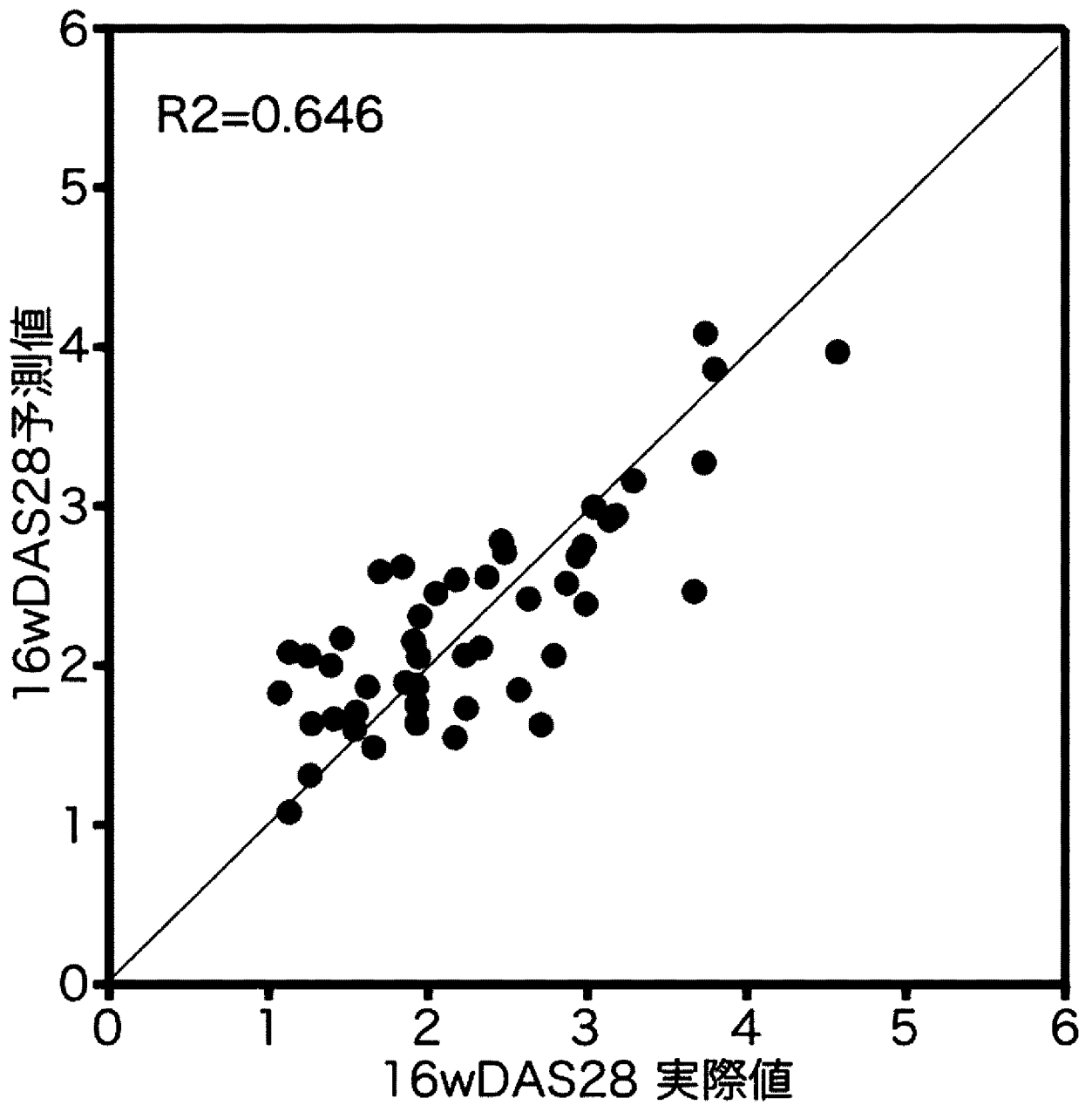
- [請求項31] 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記特定マーカーはIL-8、Eotaxin、sTNFR1、sTNFR11、IL-6、VEGFおよびGM-CSFから選択される少なくとも1つと、sgp130と、IP-10との組み合わせを含む、請求項30に記載の方法。
- [請求項32] 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記特定マーカーはsgp130、IL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR1、sTNFR11およびIL-6の組み合わせ、またはsgp130、IL-8、Eotaxin、IP-10、sTNFR1、sTNFR11、IL-6およびVEGFの組み合わせを含み、前記患者は過去に抗サイトカイン療法を受けていないリウマチ患者である、請求項30に記載の方法。
- [請求項33] 前記特定生物学的製剤は抗IL-6剤であり、前記特定マーカーはsgp130、IP-10、およびGM-CSFの組み合わせを含み、前記患者は過去に抗サイトカイン療法を受けているリウマチ患者である、請求項30に記載の方法。
- [請求項34] 前記特定生物学的製剤は抗TNF- α 剤であり、前記特定マーカーはIL-9、TNF- α およびVEGFの組み合わせ、またはIL-6およびIL-13の組み合わせを含む、請求項30に記載の方法。
- [請求項35] 前記身体サンプルは血清である、請求項30～34のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項36] 前記治療後の疾患活動性指標の事前の判定は、前記特定マーカーの濃度の値もしくはそのlog値または前記患者の治療前の状態の指標を用いた回帰式で算出された治療後の疾患活動性指標の確率に基づいて行われる、請求項30～35のいずれか1項に記載の方法。
- [請求項37] 前記回帰式での算出は、前記sgp130では濃度値を、および他の前記特定マーカーでは濃度のlog値を用いてなされる、請求項36に記載の方法。

- [請求項38] 前記回帰式は、回帰式（3）～（7）のいずれかから選択される、請求項37に記載の方法。
- [請求項39] 請求項30～38のいずれか1項に記載の方法に従って前記患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定し、該疾患活動性指標が所定の基準より低い生物学的製剤を選択することにより前記患者に有効な生物学的製剤を選択する方法。
- [請求項40] （A）関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで関節リウマチ患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定する工程と、（B）（A）工程により該疾患活動性指標が所定の基準以下である場合、該特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する関節リウマチ患者の治療方法。
- [請求項41] （A）関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定することで関節リウマチ患者への複数の特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定する工程と、（B）（A）工程により得られた該疾患活動性指標が低い特定生物学的製剤を該患者に投与する工程とを包含する関節リウマチ患者の治療方法。
- [請求項42] 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定する方法に用いられる、該特定マーカーを検出するための試薬を含む診断剤。
- [請求項43] 関節リウマチ患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への複数の特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標を事前に判定し、該疾患活動性指標が低い特定生物学的製剤を選択することにより該患者に有効な生物学的製剤を選択する方法に用いられる、該特定マーカーを検出するための試薬を含む診断剤。
- [請求項44] 特定生物学的製剤を含む関節リウマチ患者を治療するための治療剤であって、該患者の身体サンプル中の特定マーカーの濃度を測定して該患者への特定生物学的製剤による治療後の疾患活動性指標が事前に判

定され、該疾患活動性指標が所定の基準以下である場合に該特定生物学的製剤が投与されることを特徴とする、治療剤。

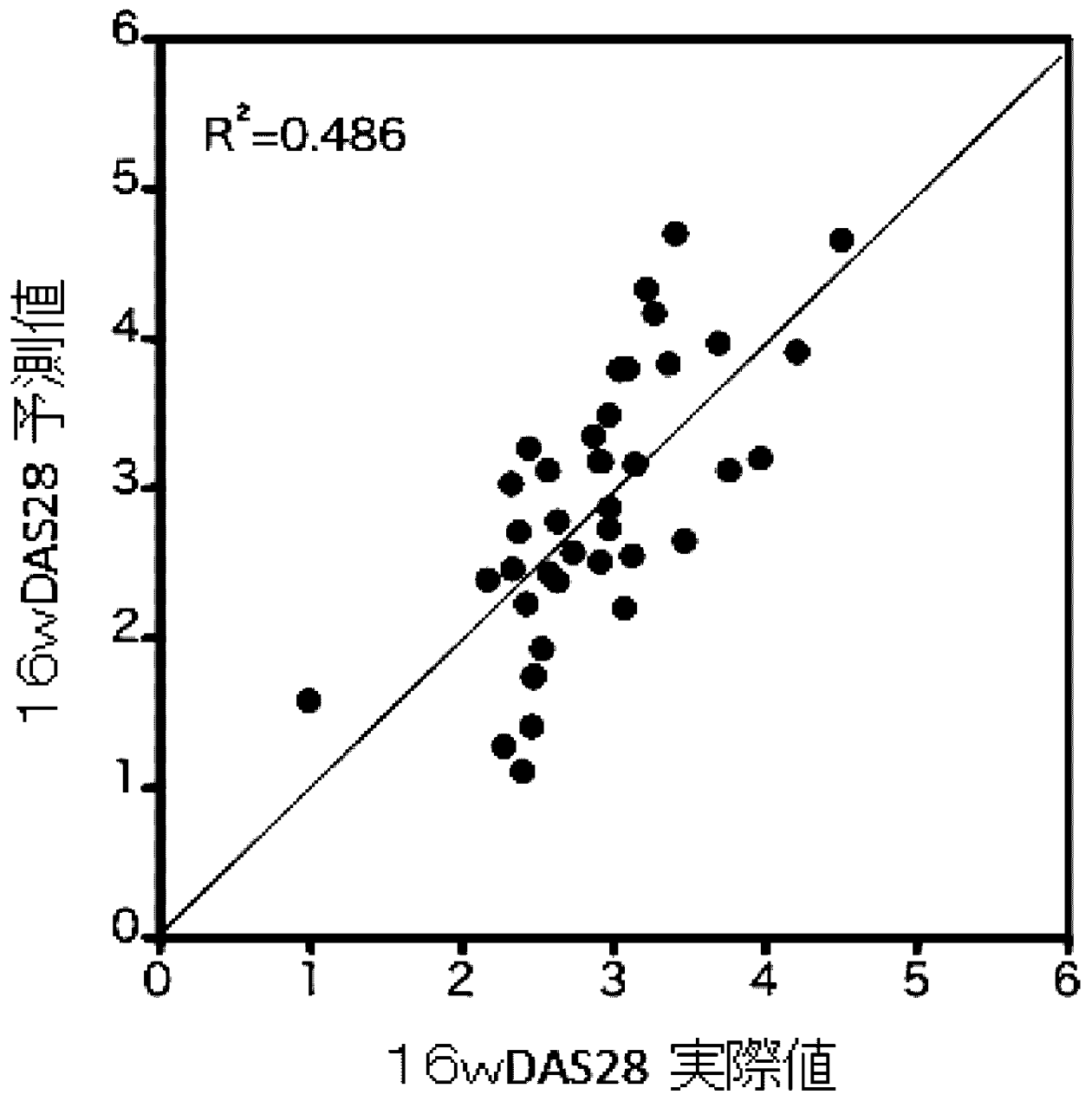
[図1]

トシリズマブ療法を受けたナীব患者



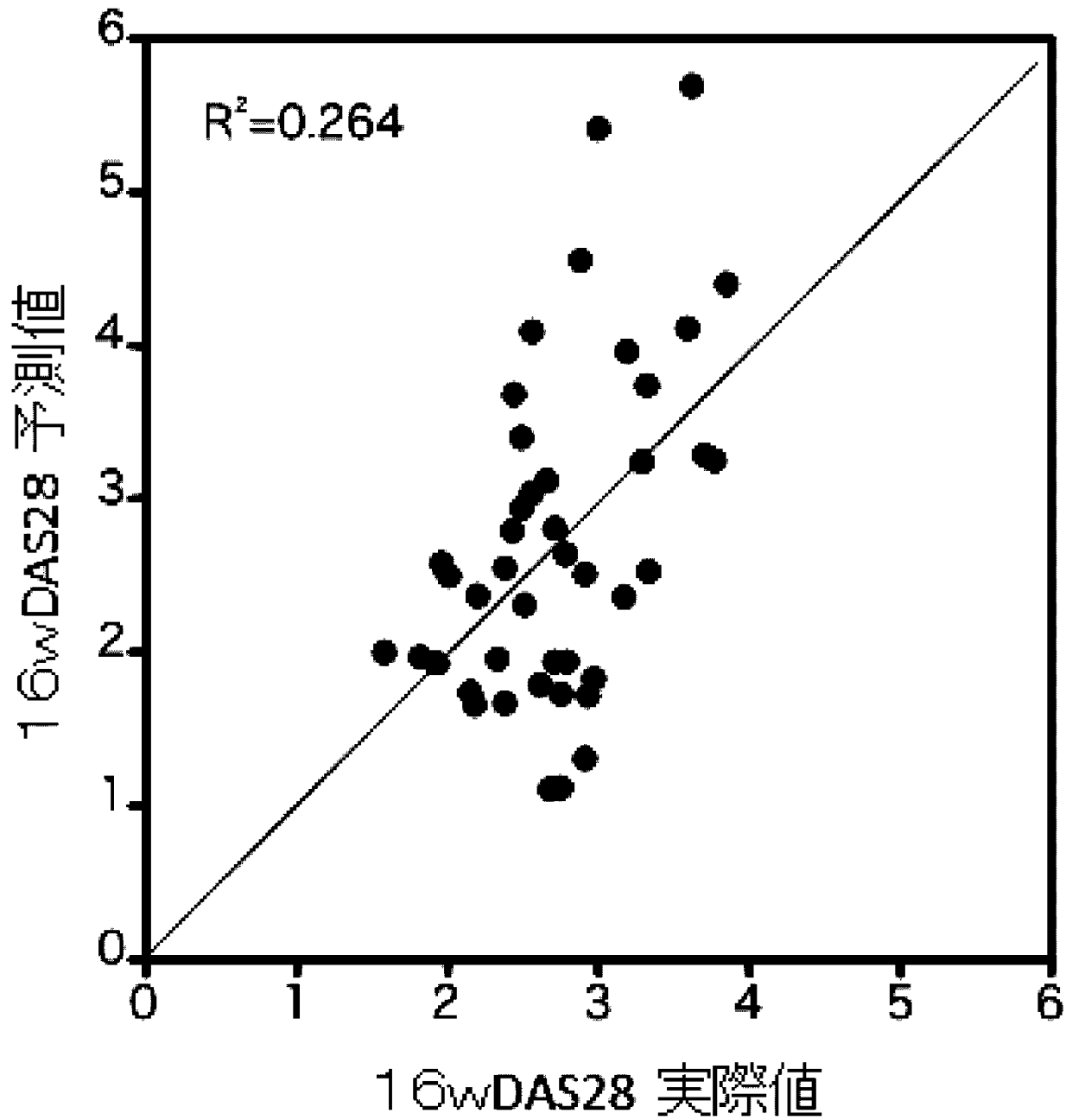
[図2]

トシリズマブ療法を受けたスイッチ患者

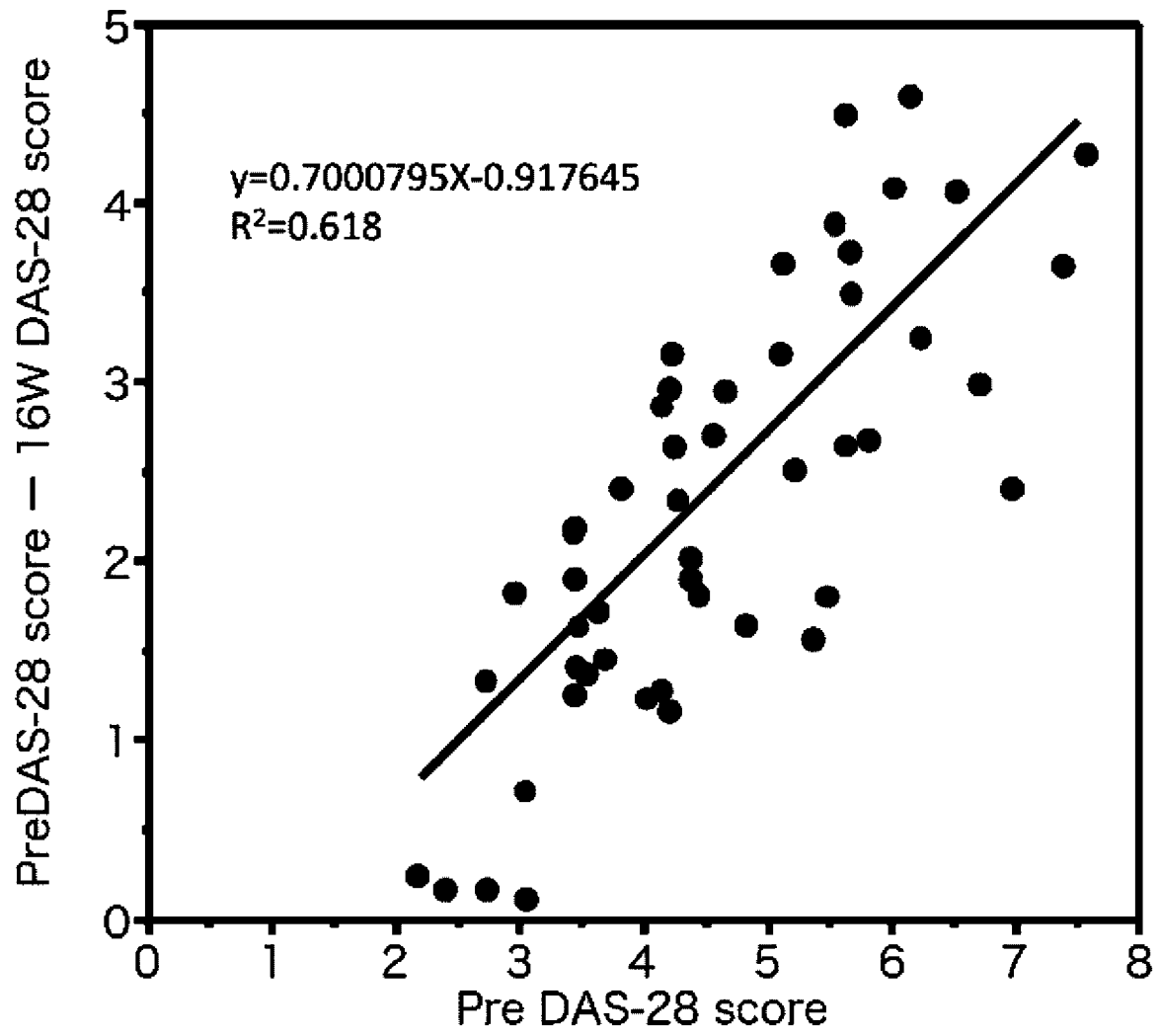


[図3]

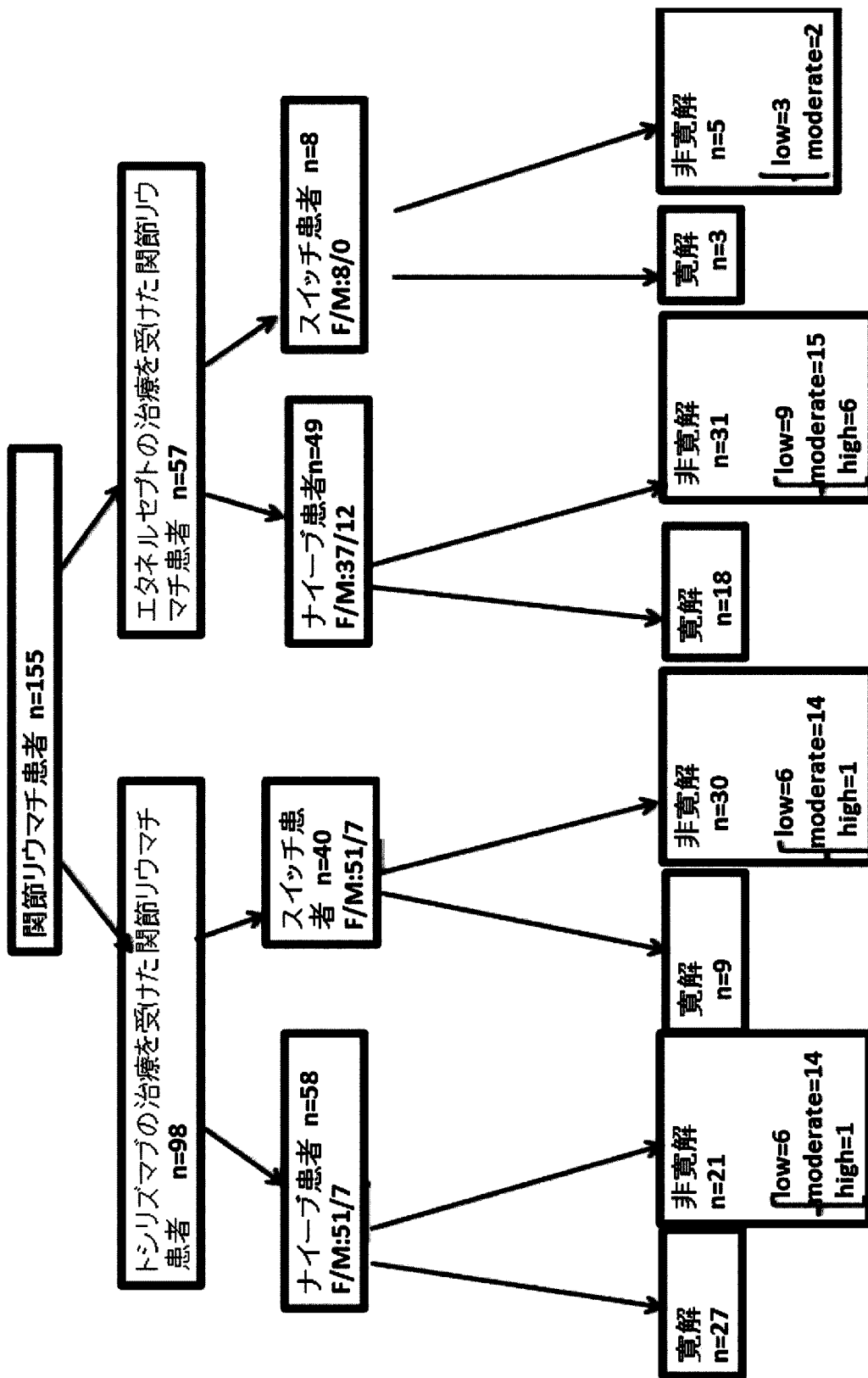
エタネルセプト療法を受けたナイーブ患者



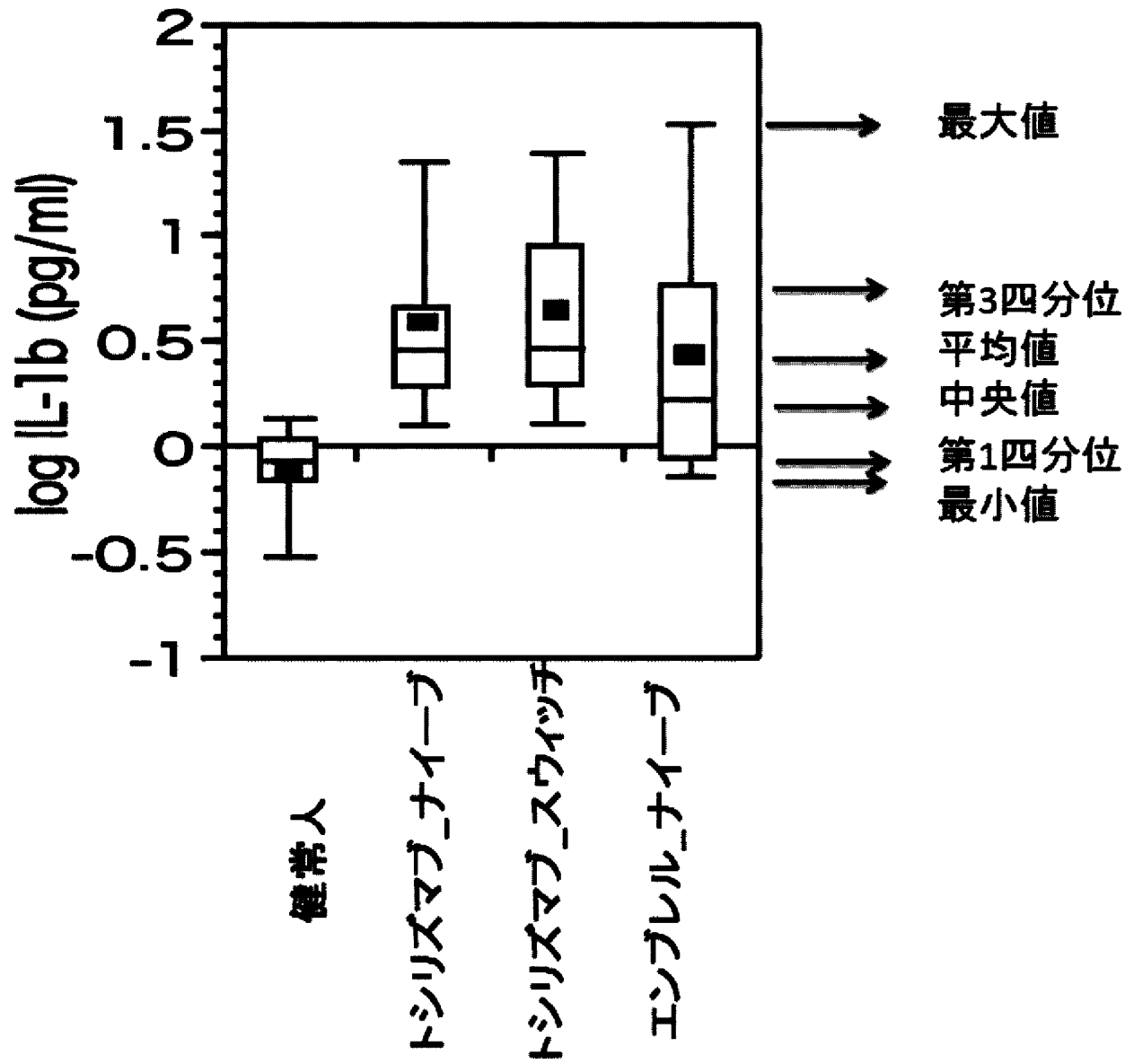
[圖4]



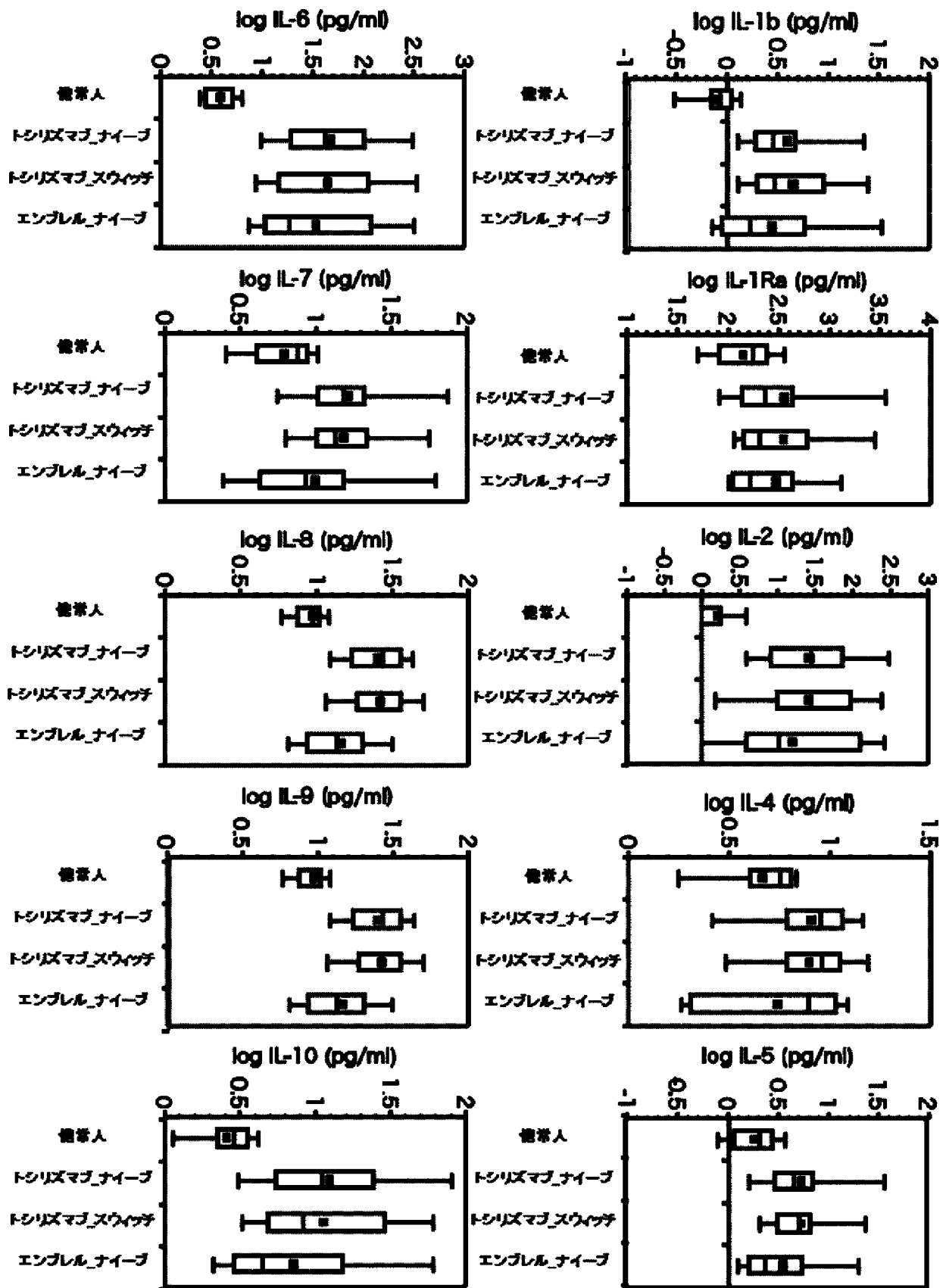
[図5]



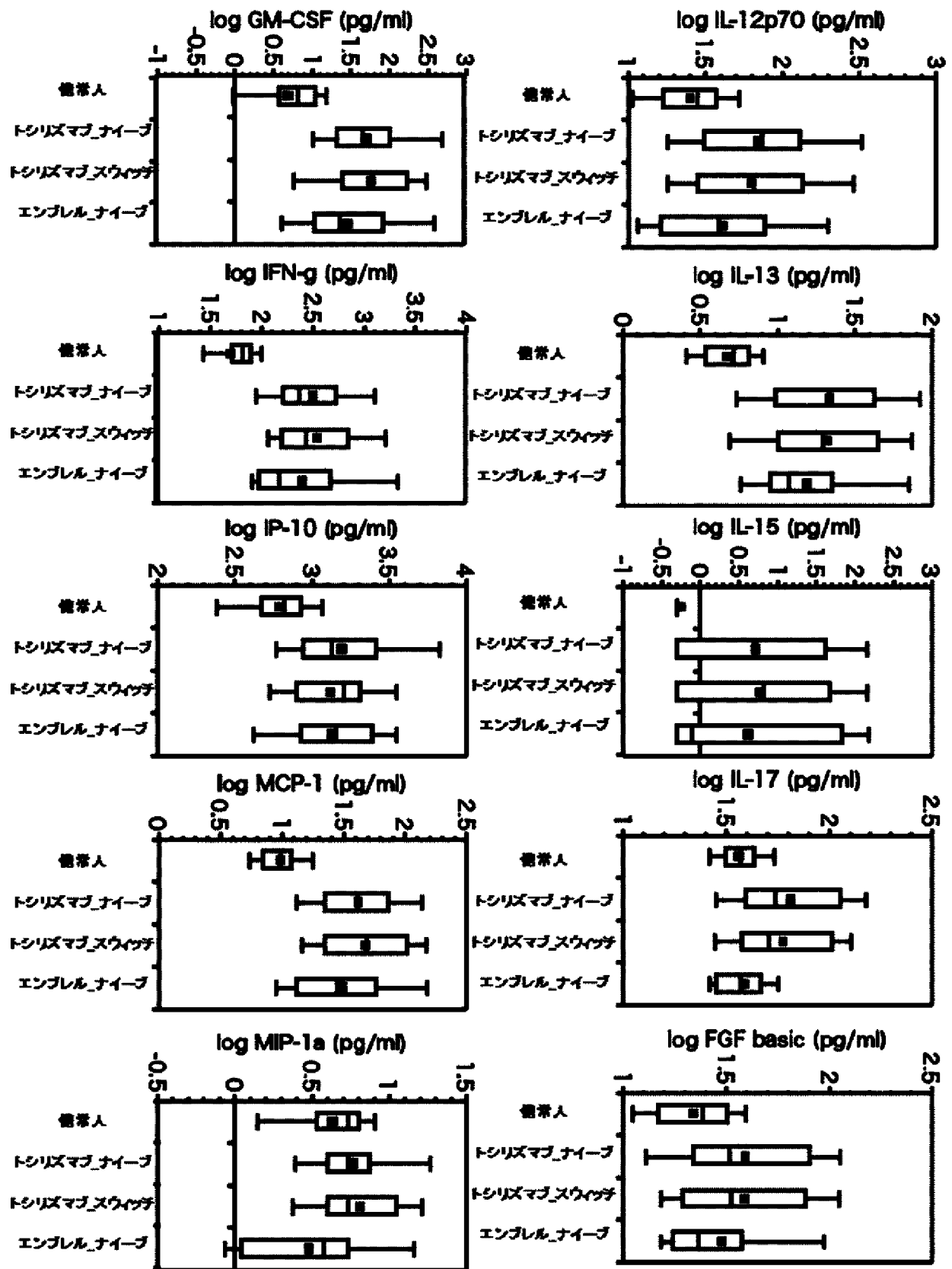
[図6-1]



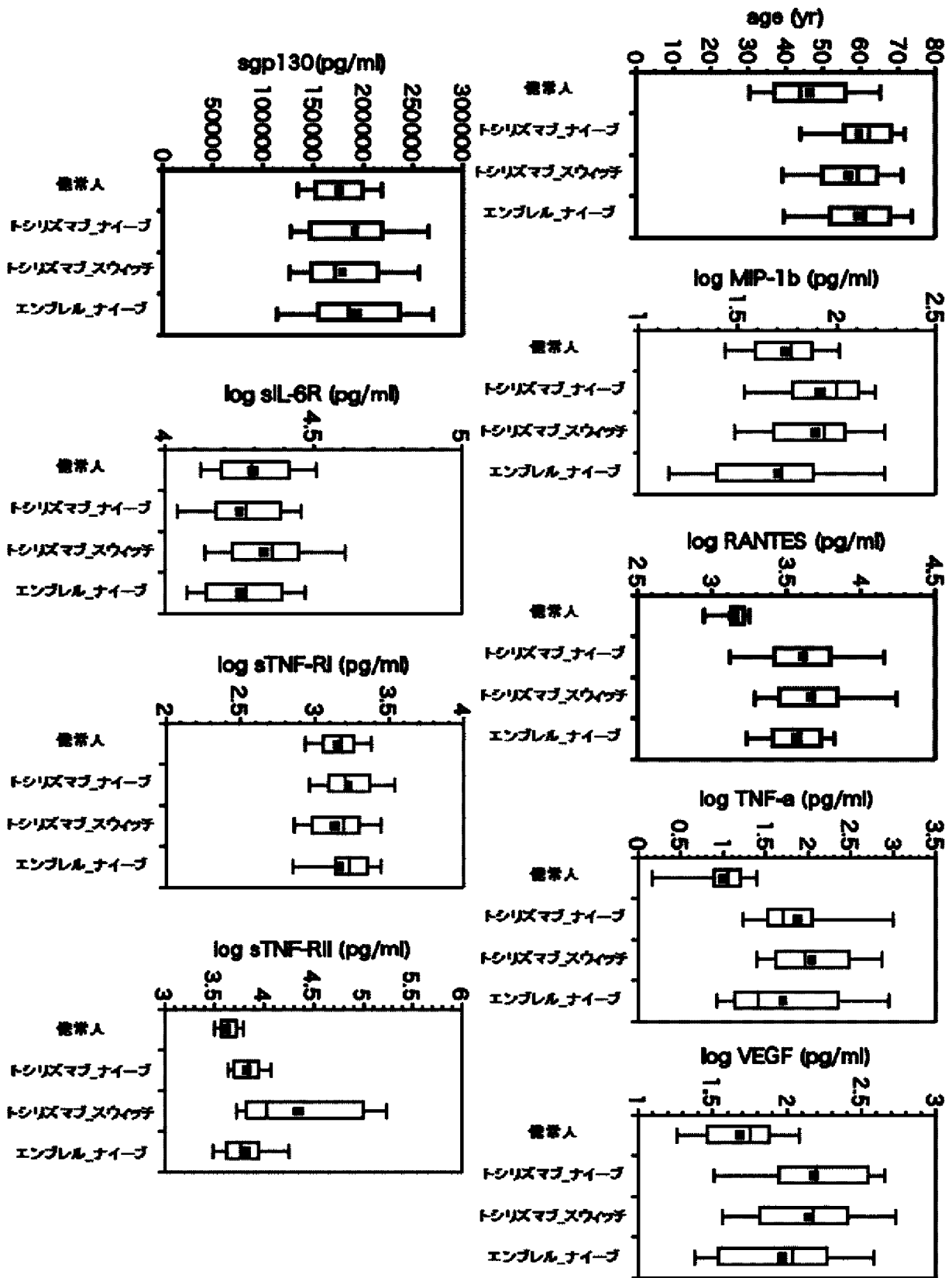
[図6-2]



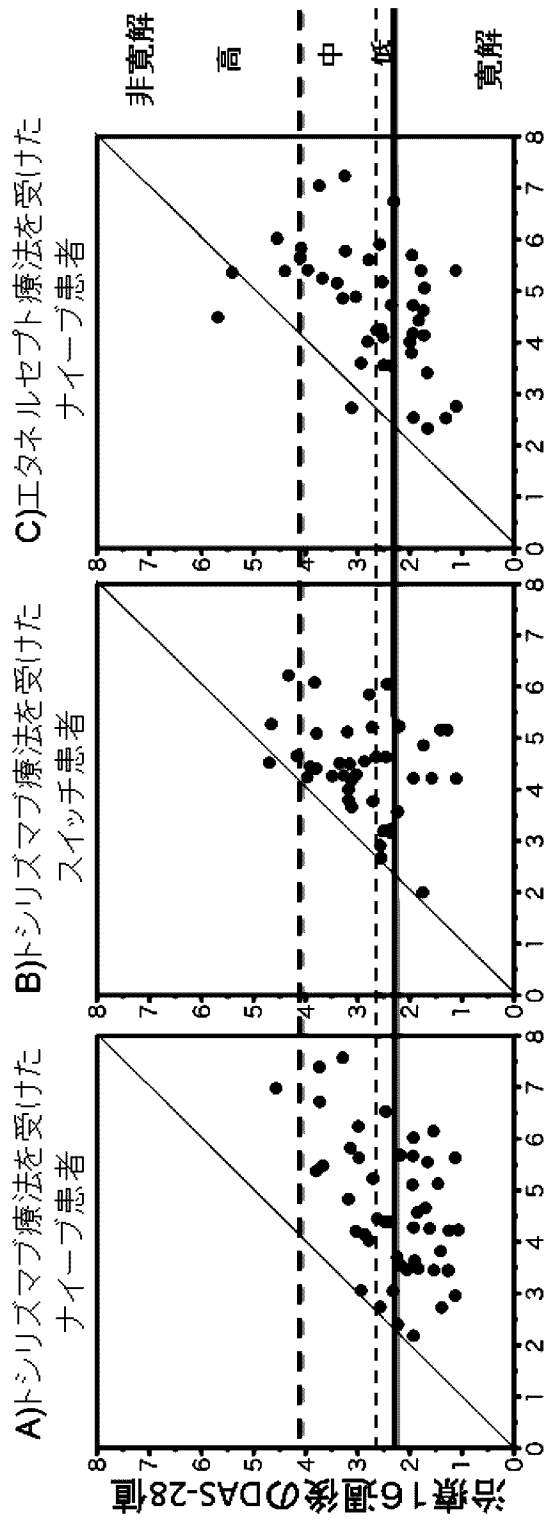
[図6-3]



[図6-4]

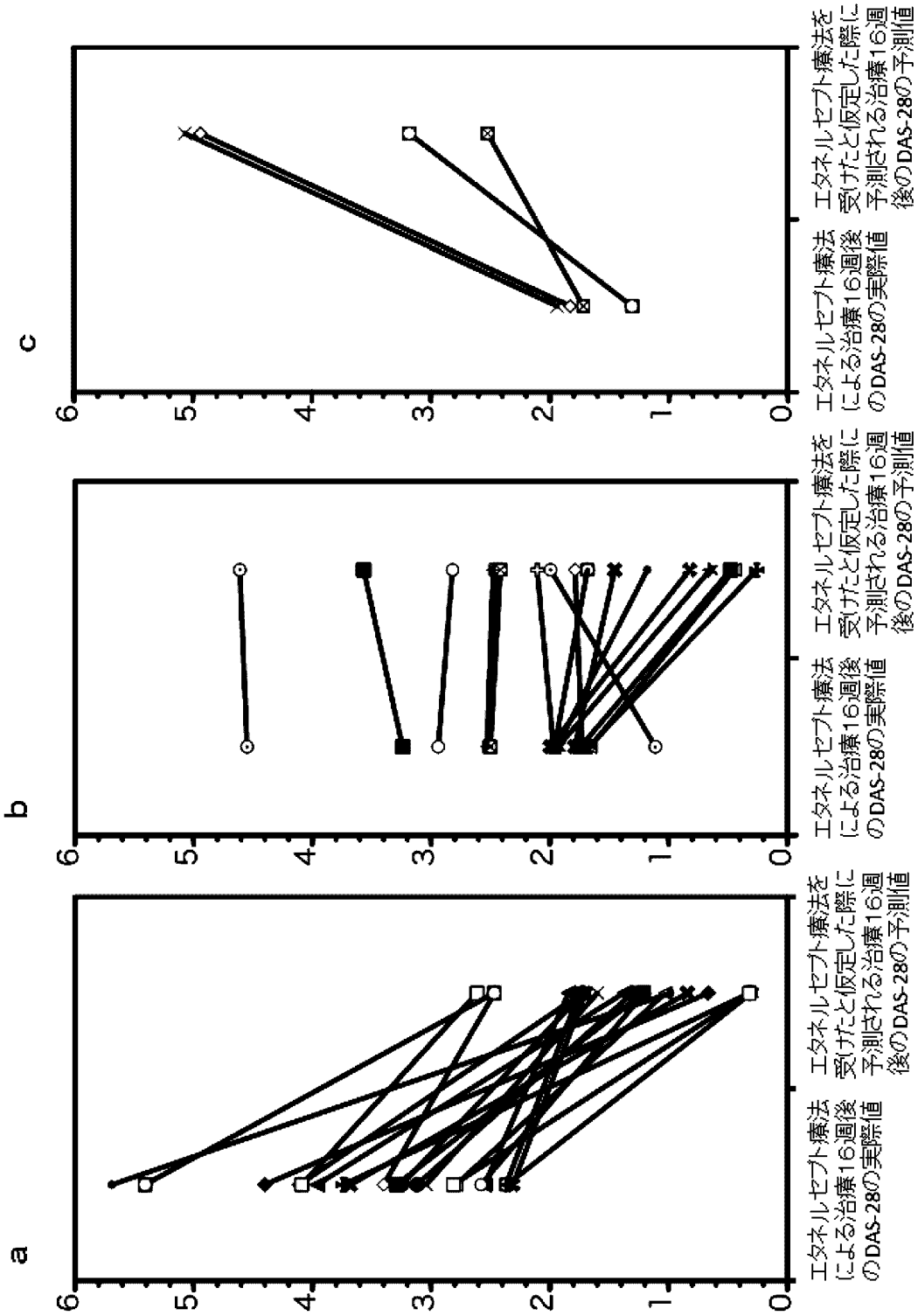


[図7]



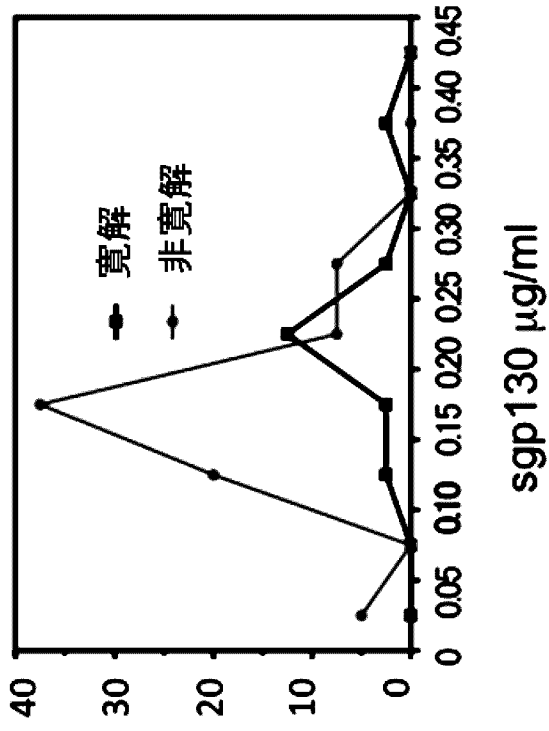
治療前のDAS-28-CRP値

[図8]

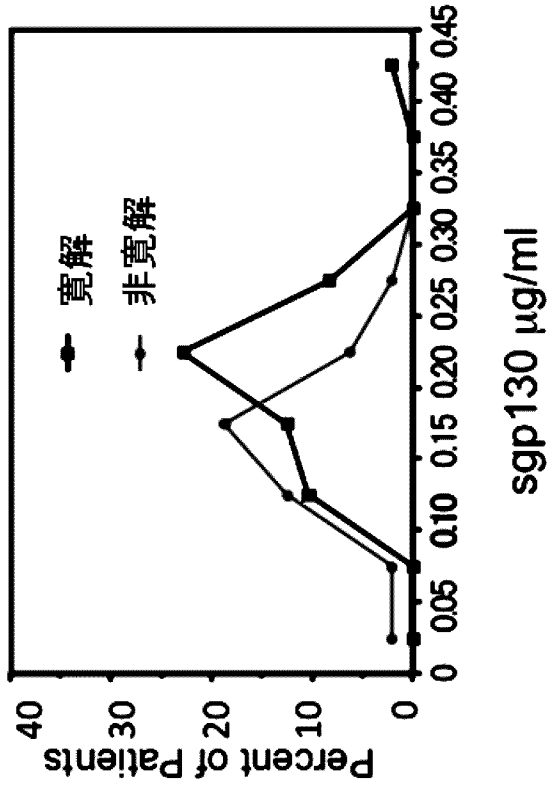


[図9]

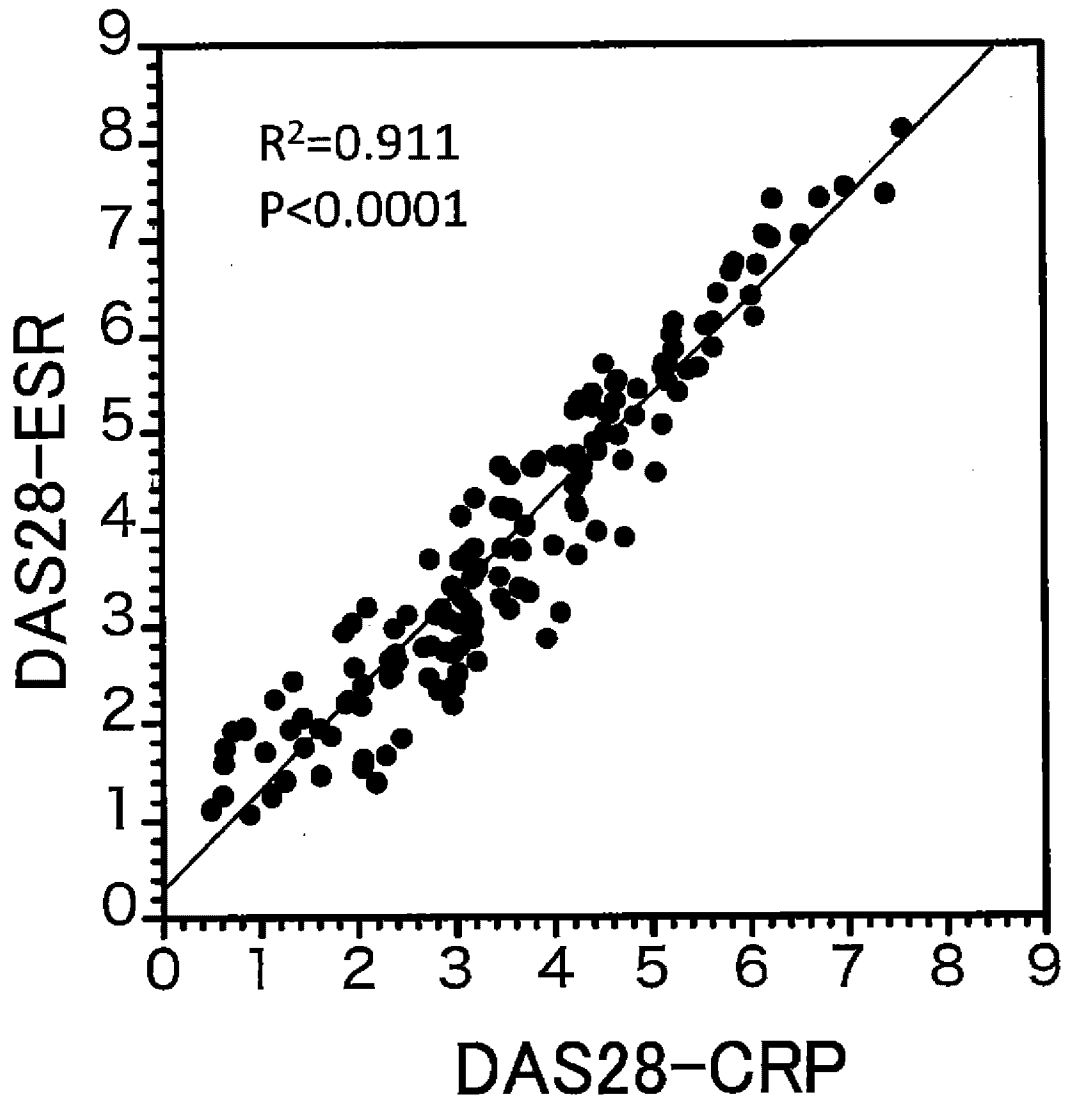
B) トシリズマブ療法を受けたス
イッチ患者



A) トシリズマブ療法を受けたナ
イーブ患者

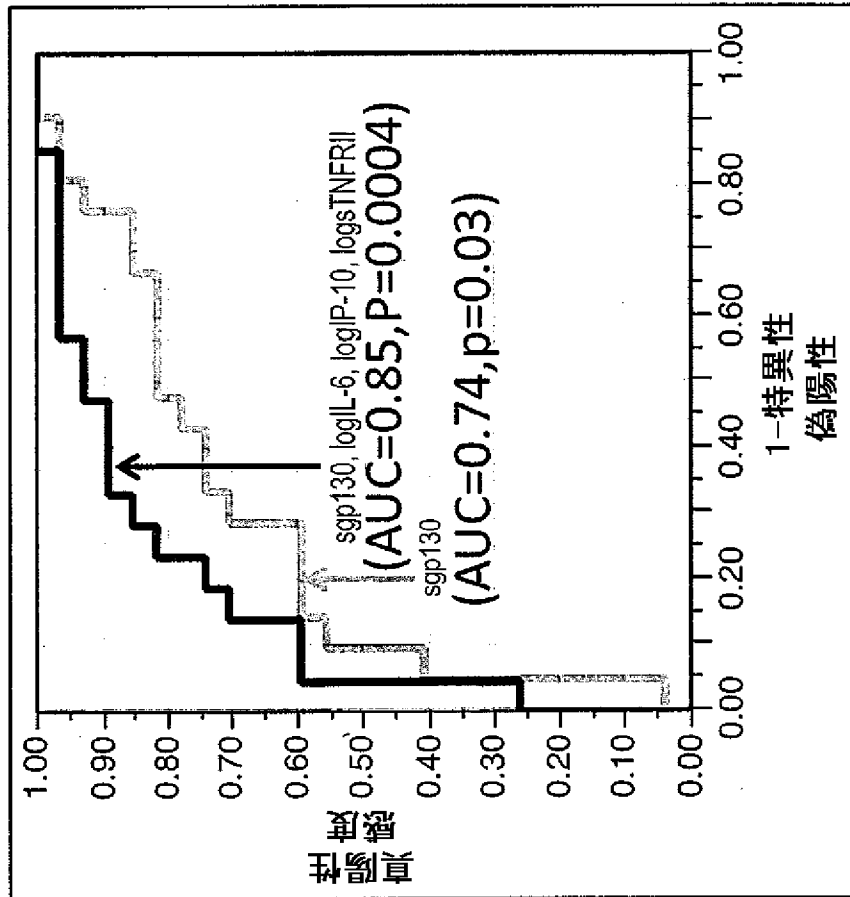


[図10]

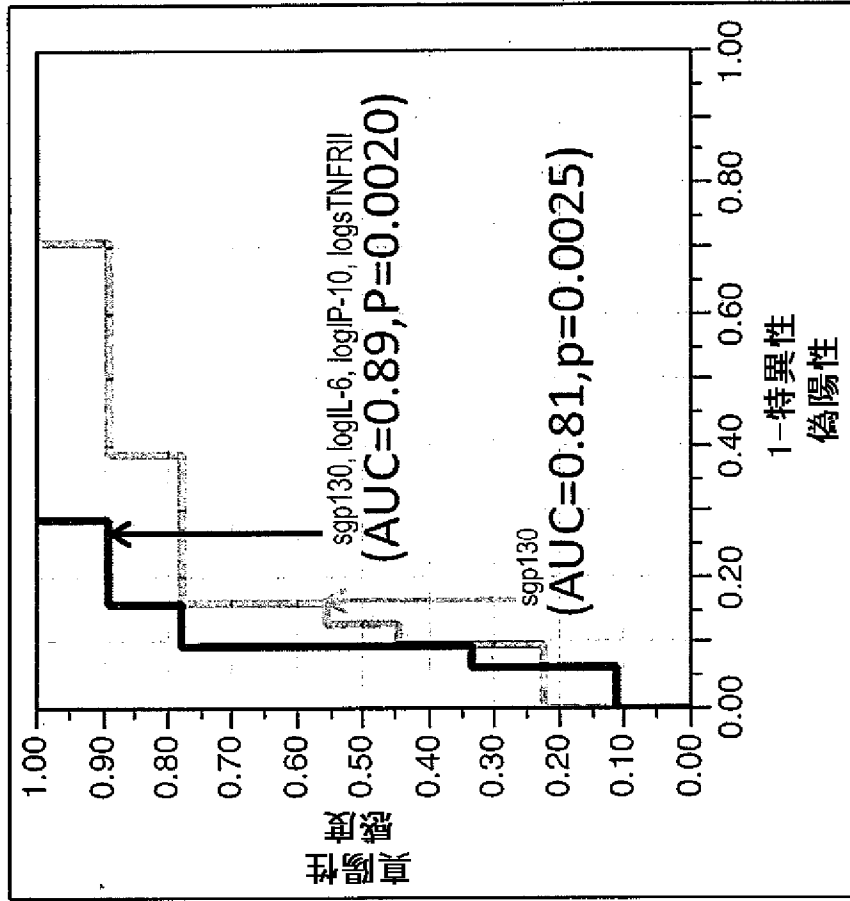


[図11]

A) トシリズマブ療法を受けた
 ナイーブ患者



B) トシリズマブ療法を受けた
 スイッチ患者



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/002892

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N33/68 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N33/68

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Kensei TSUZAKA et al., "Kecchu ADAMTS5 Hatsugenryo de Kansetsu Rheumatism ni Okeru Etanercept no Yukosei ga Yosoku Dekiru", Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology Program	1, 7, 8, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30, 35, 36, 39, 42, 43
A	Shorokushu, 20 March 2015 (20.03.2015), vol.59th, page.482, P1-052	2-4, 9-11, 31-33, 37, 38 (Partial)
X	Shusaku NAKASHIMA et al., "Tocilizumab no Chiryō Hannosei o Shimesu Biomarker no Kento", Annual General Assembly and Scientific Meeting of Japan College of Rheumatology/International Rheumatology Symposium Program Shorokushu, 2013,	1, 7, 8, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30, 35, 36, 39, 42, 43
A	vol.57th-22nd, page 419	2-4, 9-11, 31-33, 37, 38 (Partial)

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier 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
19 August 2015 (19.08.15)Date of mailing of the international search report
01 September 2015 (01.09.15)Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/002892

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Tomohiro KAMEDA et al., "Kansetsu Rheumatism ni Okeru Bio-naive Shorei ni Taisuru Tocilizumab no Koka Yosoku no Kento", Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology Program Shorokushu, 2014, vol.58th, page 447	1, 7, 8, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30, 35, 36, 39, 42, 43 2-4, 9-11, 31-33, 37, 38 (Partial)
A	Misato HASHIZUME et al., "Hitoka Ko IL-6R Kotai tocilizumab no IL-6 Kanren Fukugotai eno Eikyo", Annual General Assembly and Scientific Meeting of Japan College of Rheumatology/International Rheumatology Symposium Program Shorokushu, 2008, vol.52nd-17th, page 317	1-4, 7-11, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30-33, 35-39, 42, 43 (Partial)
A	US 2010/0298236 A1 (Conaris Research Institute AG), 25 November 2010 (25.11.2010), paragraph [0006] & JP 2011-501944 A & WO 2009/049881 A1 & EP 2050759 A1	1-4, 7-11, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30-33, 35-39, 42, 43 (Partial)
A	Avdeev A S et al., The importance of cytokine profile characteristics for evaluating the therapeutic effectiveness of monoclonal antibodies against IL-6 receptors in patients with rheumatoid arthritis, Klinicheskaja meditsina, 2014, Vol. 92, No. 1, pp. 28-34, Abstract	1-4, 7-11, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30-33, 35-39, 42, 43 (Partial)
E, X	WO 2015/083765 A1 (Osaka University), 11 June 2015 (11.06.2015), entire text (Family: none)	1-4, 7-11, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30-33, 35-39, 42, 43 (Partial)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/002892

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.: 12, 13, 25, 26, 40, 41
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 12, 13, 25, 26, 40 and 41 pertain to therapeutic methods and thus relate to a subject matter on which it is not required to carry out an international search.
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 extra 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 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.:
1-4, 7-11, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30-33, 35-39, 42, and 43 (partial)

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/JP2015/002892

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Document 1: Kensei TSUZAKA et al., "Kecchu ADAMTS5 Hatsugenryo de Kansetsu Rheumatism ni Okeru Etanercept no Yukosei ga Yosoku Dekiru", Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology Program Shorokushu, 20 March 2015 (20.03.2015), vol.59th, page 482, P1-052

As disclosed in document 1, it is publicly known that the efficacy of a biological preparation for rheumatoid arthritis is predicted employing a blood biomarker level in a patient before the biological preparation is administered to the patient. Therefore, the matter cannot be regarded as a special technical feature of an invention.

In document 1, an anti-IL-6 agent and an anti-TNF- α agent are disclosed as biological preparations of which the therapeutic effect is to be predicted. Therefore, a matter that the efficacy of an anti-IL-6 agent or an anti-TNF- α agent is evaluated cannot be regarded as a special technical feature, either.

Based on the above-said content, claims of the present application involve fourteen inventions which are classified by the following special technical features of inventions.

Meanwhile, claims 1, 7, 8 (the part referring to claim 1), 14, 15, 17, 20 (the part referring to claim 17), 21 (the part referring to claim 17), 24 (the part referring to claim 17), 27, 28, 30, 35 (the part referring to claim 30), 36 (the part referring to claim 30), 39 (the part referring to claim 30), 42 and 43, which have no special technical feature, are classified into Invention 1.

(Invention 1)

Claim 1, claim 2 (a part which relates to a marker comprising a combination of IP-10 and sgp130), claim 3, claim 4, claim 7, claims 8 to 11 (parts which relate to a marker comprising a combination of IP-10 and sgp130), claim 14, claim 15, claim 17, claim 20 (a part which refers to claim 17), claim 21 (a part which refers to claim 17), claim 24 (a part which refers to claim 17), claim 27, claim 28, claim 30, claims 31 to 33, claim 35 (a part which refers to claims 30 to 33), claim 36 (a part which refers to claims 30 to 33), claims 37 to 38 (parts which refer to claims 31 to 33), claim 39 (a part which refers to claims 30 to 33), claim 42 and claim 43

[STF1] A matter that a marker which comprises a combination of at least IP-10 and sgp130 in a sample from a patient is measured for the purpose of evaluating the efficacy of an anti-IL-6 agent in advance.

(Inventions 2-6)

Claims 2 and 8 to 11 (parts relating to the alternative markers mentioned below)

[STFs 2 to 6] A matter that a marker which comprises a combination of at least IP-10 and sgp130 is measured (STF2), a matter that a marker which comprises a combination of at least IL-6 and sgp130 is measured (STF3), a matter that a marker which comprises a combination of at least IL-7 and sgp130 is measured (STF4), a matter that a marker which comprises a combination of at least MCP-1 and sgp130 is measured (STF5), and a matter that a marker which comprises a combination of at least IL-1 β and sgp130 is measured (STF6), each for the purpose of evaluating the efficacy of an anti-IL-6 agent in advance.

(Inventions 7-10)

Claims 5, 6 and 8 to 11 (parts relating to the alternative markers mentioned below), and claim 34 (a part relating to a marker which comprises a combination of IL-9, TNF- α and VEGF)

(Continued to next extra sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/002892

[STFs 7 to 10] A matter that a marker which comprises a combination of IL-9 and TNF- α is measured for the purpose of evaluating the efficacy of an anti-TNF- α agent in advance (STF7); and a matter that a marker which comprises a combination of VEGF and a measure for the condition of the patient before the treatment is measured (STF8), a matter that a marker which comprises a combination of MIP-1a and a measure for the condition of the patient before the treatment is measured (STF9) and a matter that a combination of PDGFbb and a marker which comprises a measure for the condition of the patient before the treatment is measured (STF10), each for the purpose of evaluating the efficacy of an anti-TNF- α agent in advance.

(Invention 11)

Claim 16, claim 29 and claim 44

[STF 11] A therapeutic agent for treating rheumatoid arthritis, which comprises a specific biological preparation.

(Invention 12)

Claim 18 and claims 20-24 (the parts referring to claim 18)

[STF 12] A matter that a marker which comprises a combination of IL-1 β , IL-7, TNF- α and sIL-6R is measured for the purpose of evaluating the degree of amelioration of the condition after the treatment with an anti-IL-6 agent in advance.

(Inventions 13-14)

Claim 19, claims 20 to 24 (parts referring to claim 19), and claim 34 (a part relating to a marker which comprises a combination of IL-6 and IL-13)

[STFs 13 to 14] A matter that a marker which comprises a combination of IL-2, IL-15, sIL-6R and sTNFRI is measured for the purpose of evaluating the degree of amelioration of the condition after the treatment with an anti-TNF- α agent in advance (STF13), and a matter that a marker which comprises a combination of IL-6 and IL-13 is measured for the purpose of evaluating the degree of amelioration of the condition after the treatment with an anti-TNF- α agent in advance (STF14).

Meanwhile, Inventions 2-14 are not relevant to inventions which involve all of the invention definition matter of Invention 1 and which have a same category.

Further, as a result of the search which has been carried out with respect to claims classified into Invention 1, Inventions 2-14 are not relevant to inventions on which it is substantially possible to carry out a search without an additional prior-art search and judgment, and there is no other reason for that it can be considered that it is efficient to carry out a search on these Inventions together with Invention 1, and consequently, it is impossible to classify Inventions 2-14 into Invention 1.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N33/68(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N33/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2015年
日本国実用新案登録公報	1996-2015年
日本国登録実用新案公報	1994-2015年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/MEDLINE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	津坂憲政等, 血中 ADAMTS5 発現量で関節リウマチにおけるエタネルセプトの有効性が予測できる, 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集, 2015.03.20, Vol.59th Page.482 P1-052	1, 7, 8, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30, 35, 36, 39, 42, 43
A		2-4, 9-11, 31-33, 37, 38 (部分的)
X	中島崇作等, Tocilizumab の治療反応性を示すバイオマーカーの検	1, 7, 8, 14, 15,

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日
19.08.2015

国際調査報告の発送日
01.09.2015

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
三木 隆
電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	討, 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウム プログラム・抄録集, 2013, Vol. 57th-22nd Page. 419	17, 20, 21, 24, 27, 28, 30, 35, 36, 39, 42, 43 2-4, 9-11, 31- 33, 37, 38 (部 分的)
X	亀田智広等, 関節リウマチにおける Bio - naive 症例に対する Tocilizumab の効果予測の検討, 日本リウマチ学会総会・学術集会ブ ログラム・抄録集, 2014, Vol. 58th Page. 447	1, 7, 8, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30, 35, 36, 39, 42, 43 2-4, 9-11, 31- 33, 37, 38 (部 分的)
A	橋詰美里等, ヒト化抗 IL - 6R 抗体 tocilizumab の IL - 6 関連複合体 への影響, 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポ ジウムプログラム・抄録集, 2008, Vol. 52nd-17th Page. 317	1-4, 7-11, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30- 33, 35-39, 42, 43(部分的)
A	US 2010/0298236 A1 (Conaris Research Institute AG) 2010. 11. 25, [0 0 0 6] & JP 2011-501944 A & WO 2009/049881 A1 & EP 2050759 A1	1-4, 7-11, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30- 33, 35-39, 42, 43(部分的)
A	Avdeev A S et al., The importance of cytokine profile characteristics for evaluating the therapeutic effectiveness of monoclonal antibodies against IL-6 receptors in patients with rheumatoid arthritis, Klinicheskaja meditsina, 2014, Vol. 92, No. 1, pp. 28-34, Abstract	1-4, 7-11, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30- 33, 35-39, 42, 43(部分的)
EX	WO 2015/083765 A1 (国立大学法人大阪大学) 2015. 06. 11, 全文 (フ ァミリーなし)	1-4, 7-11, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30- 33, 35-39, 42, 43(部分的)

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 12, 13, 25, 26, 40, 41 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求項 12, 13, 25, 26, 40, 41 には、治療方法が記載されており、国際調査を行うことを要しない対象である。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
別紙参照

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

請求項 1-4, 7-11, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 30-33, 35-39, 42, 43 (部分的)

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

第Ⅲ欄

文献1：津坂憲政等，血中ADAMTS5発現量で関節リウマチにおけるエタネルセプトの有効性が予測できる，日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集，2015.03.20，Vol.59th Page.482 P1-052

文献1に記載されているように、関節リウマチの生物学的製剤の有効性を患者に投与する前に、患者の血中バイオマーカーで予測することが公知であるから、当該事項は発明の特別な技術的特徴として認められない。また、文献1には、治療効果の予測対象である生物学的製剤として、抗IL-6剤、抗TNF- α 剤が記載されているから、抗IL-6剤や抗TNF- α 剤の有効性を評価することも特別な技術的特徴として認められない。

以上のことから本願請求項には、下記の発明の特別な技術的特徴によって区分される14の発明が含まれている。

なお、特別な技術的特徴を有しない請求項1、7、8（請求項1を引用する部分）、14、15、17、20（請求項17を引用する部分）、21（請求項17を引用する部分）、24（請求項17を引用する部分）、27、28、30、35（請求項30を引用する部分）、36（請求項30を引用する部分）、39（請求項30を引用する部分）、42、43は、発明1に区分する。

（発明1）請求項1、請求項2（IP-10とsgp130を含む組合せからなるマーカーに関する部分）、請求項3、請求項4、請求項7、請求項8～11（IP-10とsgp130を含む組合せからなるマーカーに関する部分）、請求項14、請求項15、請求項17、請求項20（請求項17を引用する部分）、請求項21（請求項17を引用する部分）、請求項24（請求項17を引用する部分）、請求項27、請求項28、請求項30、請求項31～33、請求項35（請求項30～33を引用する部分）、請求項36（請求項30～33を引用する部分）、請求項37～38（請求項31～33を引用する部分）、請求項39（請求項30～33を引用する部分）、請求項42、請求項43

〔STF1〕抗IL-6剤の有効性を事前に評価するために、患者サンプル中のIP-10とsgp130とを少なくとも含むマーカーの組み合わせを測定すること。

（発明2～6）請求項2、8～11（次に示す選択的なマーカーに関する部分）

〔STF2～6〕それぞれ、抗IL-6剤の有効性を事前に評価するために、IP-10とsgp130とを少なくとも含むマーカーの組み合わせを測定すること（STF2）、IL-6とsgp130とを少なくとも含むマーカーの組み合わせを測定すること（STF3）、IL-7とsgp130とを少なくとも含むマーカーの組み合わせを測定すること（STF4）、MCP-1とsgp130とを少なくとも含むマーカーの組み合わせを測定すること（STF5）、IL-1 β とsgp130とを少なくとも含むマーカーの組み合わせを測定すること（STF6）。

(発明7～10) 請求項5、6、8～11 (次に示す選択的なマーカーに関する部分)、請求項34 (IL-9、TNF- α 、およびVEGFの組合せを含むマーカーに関する部分)

[STF7～10] それぞれ、抗TNF- α 剤の有効性を事前に評価するために、IL-9とTNF- α を含むマーカーの組み合わせを測定すること(STF7)、抗TNF- α 剤の有効性を事前に評価するために、VEGFと患者の治療前の状態の指標を含むマーカーの組み合わせを測定すること(STF8)、MIP-1aと患者の治療前の状態の指標を含むマーカーの組み合わせを測定すること(STF9)、PDGFbbと患者の治療前の状態の指標を含むマーカーの組み合わせを測定すること(STF10)。

(発明11) 請求項16、請求項29、請求項44

[STF11] 特定生物学的製剤を含む関節リウマチ患者を治療するための治療剤。

(発明12) 請求項18、請求項20～24 (請求項18を引用する部分)

[STF12] 抗IL-6剤の治療後の症状の改善度を事前に評価するために、IL-1 β 、IL-7、TNF- α およびsIL-6Rの組み合わせを含むマーカーを測定すること。

(発明13～14) 請求項19、請求項20～24 (請求項19を引用する部分)、請求項34 (IL-6およびIL-13の組合せを含むマーカーに関する部分)

[STF13～14] 抗TNF- α 剤の治療後の症状の改善度を事前に評価するために、IL-2、IL-15、sIL-6R、およびsTNFR1の組み合わせを含むマーカーを測定すること(STF13)、抗TNF- α 剤の治療後の症状の改善度を事前に評価するために、IL-6およびIL-13の組み合わせを含むマーカーを測定すること(STF14)。

なお、発明2～14は、発明1の発明特定事項を全て含む同一カテゴリーの発明ではない。そして、発明2～14は、発明1に区分された請求項について調査した結果、実質的に追加的な先行技術調査や判断を必要とすることなく調査を行うことが可能である発明ではなく、発明1とまとめて調査を行うことが効率的であるといえる他の事情もないから、発明2～14を発明1に区分することはできない。