

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-529152

(P2005-529152A)

(43) 公表日 平成17年9月29日(2005.9.29)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395	A 6 1 K 39/395	D 4 C 0 8 5
A 6 1 P 1/04	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 5/14	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-505078 (P2004-505078)	(71) 出願人	500533422 プロテイン デザイン ラブス インコー ポレイティド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94 555 フレモント キャンパス ドライ ブ 34801
(86) (22) 出願日	平成15年5月16日 (2003.5.16)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月10日 (2004.12.10)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/015874	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(87) 国際公開番号	W02003/097082	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 国際公開日	平成15年11月27日 (2003.11.27)		
(31) 優先権主張番号	10/150,742		
(32) 優先日	平成14年5月17日 (2002.5.17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/383,310		
(32) 優先日	平成14年5月22日 (2002.5.22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 抗インターフェロン γ 抗体を用いたクローン病又は乾癬の治療

(57) 【要約】

本発明は自己免疫疾患の治療方法を提供する。特に、それは、その必要のある患者に治療的に有効な量のインターフェロンガンマに対する抗体を投与することを含む、クローン病又は乾癬の治療方法を提供する。

- 【特許請求の範囲】
- 【請求項 1】
前記患者に治療的に有効な量のインターフェロン に対する抗体を投与することを含む、上記治療の必要のある患者におけるクローン病の治療方法。
- 【請求項 2】
前記治療はクローン病の重篤さを減少させる、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 3】
前記治療は前記患者の C D A I スコアを減少させる、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 4】
前記 C D A I スコアは 7 0 ポイント超減少される、請求項 3 に記載の方法。 10
- 【請求項 5】
前記 C D A I スコアは 1 0 0 ポイント超減少される、請求項 3 に記載の方法。
- 【請求項 6】
前記治療は 1 5 0 ポイント未満まで減少された C D A I スコアとして示されるクローン病の寛解を引き起こす、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 7】
前記抗体はインターフェロン を中和する、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 8】
前記抗体はヒト化抗体である、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 9】
前記ヒト化抗体は H u Z A F である、請求項 8 に記載の方法。 20
- 【請求項 1 0】
前記抗体は H u Z A F と同じエピトープに結合する、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 1 1】
前記抗体はキメラ抗体又は完全にヒト抗体である、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 1 2】
前記抗体は少なくとも $1 0^8 M^{-1}$ のヒトインターフェロン についての結合アフィニティを有する、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 1 3】
前記抗体は少なくとも $1 0^9 M^{-1}$ のヒトインターフェロン についての結合アフィニティを有する、請求項 1 2 に記載の方法。 30
- 【請求項 1 4】
上記抗体は静脈内に、筋内に又は皮下に投与される、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 1 5】
上記患者はヒトである、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 1 6】
前記治療的に有効な量は $0 . 0 1 m g / k g \sim 1 0 0 m g / k g$ である、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 1 7】
前記治療的に有効な量は $0 . 1 m g / k g \sim 1 0 m g / k g$ である、請求項 1 6 に記載の方法。 40
- 【請求項 1 8】
前記抗体は毎日～6ヶ月毎の頻度で投与される、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 1 9】
前記抗体は毎日、週に2若しくは3回、隔週で又は毎月、6週毎に又は2若しくは3ヶ月毎に投与される、請求項 1 8 に記載の方法。
- 【請求項 2 0】
前記抗体は少なくとも1回前記患者に投与される、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 2 1】
前記投与は前記抗体の第一の用量及び前記抗体の第二の用量の投与を含む、請求項 1 5 50

に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記第二の用量は第一の用量より後に投与される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記第二の用量は前記第一の用量より少ない、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記第二の用量は前記第一の用量の 5 0 % である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記第一の用量は 0 . 1、1、4 又は 1 0 m g / k g である、請求項 2 1 に記載の方法

。

10

【請求項 2 6】

前記第一の用量は約 1 . 0 m g / k g である及び前記第二は約 0 . 1 m g / k g である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記第一の用量は約 1 . 0 m g / k g である及び前記第二の用量は約 1 . 0 m g / k g である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記第一の用量は約 4 . 0 m g / k g である及び前記第二の用量は約 0 . 1 m g / k g である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記第一の用量は約 4 . 0 m g / k g である及び前記第二の用量は約 1 . 0 m g / k g である、請求項 2 1 に記載の方法。

20

【請求項 3 0】

前記第一の用量は静脈内融合をとおして投与される及び前記第二の用量は皮下注入をとおして投与される、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記第二の用量の投与は少なくとも 1 回繰り返す、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記抗体は毎日、週に 2 若しくは 3 回、隔週で又は毎月、6 週毎に又は 2 若しくは 3 ヶ月毎に投与される、請求項 3 1 に記載の方法。

30

【請求項 3 3】

前記第二の用量は 4 週毎に投与される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記患者に治療的に有効な量のインターフェロン に対する抗体を投与することを含む、上記治療の必要のある患者における乾癬の治療方法。

【請求項 3 5】

前記治療は前記患者の P A S I スコアを減少させる、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

上記 P A S I スコアは少なくとも 5 0 % 減少される、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

上記 P A S I スコアは少なくとも 7 5 % 減少される、請求項 3 6 に記載の方法。

40

【請求項 3 8】

前記治療を受ける患者の少なくとも 2 5 % が少なくとも 5 0 % の P A S I スコアの減少を有する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 9】

上記患者はヒトである、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記抗体はインターフェロン を中和する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記抗体はヒト化抗体である、請求項 3 4 に記載の方法。

50

【請求項 4 2】

前記ヒト化抗体は H u Z A F である、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記抗体は H u Z A F と同じエピトープに結合する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記抗体は少なくとも $10^8 M^{-1}$ のヒトインターフェロン についての結合アフィニティを有する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記抗体は少なくとも $10^9 M^{-1}$ のヒトインターフェロン についての結合アフィニティを有する、請求項 4 4 に記載の方法。

10

【請求項 4 6】

上記抗体は静脈内に、筋内に又は皮下に投与される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記治療的に有効な量は $0.01 mg/kg \sim 100 mg/kg$ である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記治療的に有効な量は $0.1 mg/kg \sim 10 mg/kg$ である、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記抗体は毎日～6ヶ月毎の頻度で投与される、請求項 3 4 に記載の方法。

20

【請求項 5 0】

前記抗体は毎日、週に2若しくは3回、隔週で又は毎月、6週毎に又は2若しくは3ヶ月毎に投与される、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記抗体は少なくとも1回前記患者に投与される、請求項 4 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は自己免疫疾患の治療に関する。特に、それは抗インターフェロン 抗体の投与によるクローン病及び/又は乾癬の治療方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

発明の背景

乾癬は世界人口の2パーセントまでに影響する、最もよく知られる皮膚病の1である。それは銀色のきらめく鱗屑により覆われた紅斑性の、鋭く分画された丘疹及び丸くなったプラークにより臨床的に特徴付けられる慢性炎症性皮膚障害である。乾癬の皮膚損傷は不定にかゆみ性である。損傷を受けた領域はしばしば乾癬の損傷を発展する(ケブナー又は同形現象)。さらに、感染、ストレス、及び投薬(例えば、リチウム、ベータブロッカー、及び抗マラリア投薬)を含む他の外部因子は乾癬を悪化させる(Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Edition, pp. 300 (1998))。

40

【0003】

乾癬の治療は疾患の型、位置及び程度に因る。局在したプラーク型乾癬を有するほとんどの患者は中程度の効能の局所的な糖質コルチコイドでやっっていくことができる。しかしながら、これらの剤の長期使用はしばしば効果の損失を伴う。紫外線は広がった乾癬を有する患者に有効な治療である。しかし、紫外線の長期使用は皮膚の扁平上皮細胞癌の増大した発病に関連しうる(Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Edition, pp. 300 (1998))。

50

【0004】

さまざまな他の剤が、広がった乾癬疾患を治療するために使用されうる。例えば、メソトレキセートは特に関連する乾癬性関節炎を有する患者において有効な剤である。しかしながら、肝臓毒性のために、その長期使用は、より弱い治療様式に反応性でない、広がった疾患を有する患者に制限される。同様に、合成レチノイドである、エトレチネートは重篤な乾癬を有する何人かの患者において有効であることが示されているが、それは非常に長い組織半減期を有する潜在性催奇物質であり、したがって、妊娠可能性を有する女性におけるその使用を排除する(Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Edition)。シクロスポリンもまた有効であるが、その使用はその毒性により制限される。

10

【0005】

クローン病は食道、胃、結腸、並びに他の器官及び組織にも影響しうる、主に小腸の炎症である。米国における上記疾患の有病率は100,000人当たり約100ケースに見積もられる。クローン病の症状は熱、腹痛、下痢、体重減少、及び一般的な疲れやすさを含む。再発はよくあり、及び予想不可能である、及び患者の生活の質に重篤に影響する。クローン病の最近の薬物治療はRemicade(商標)の如きTNF- α のアンタゴニストを含む抗炎症性及び免疫抑制性剤を含む。しかしながら、これらの剤への応答はしばしば時間にわたり減少し、及び上記疾患はしばしば慢性になり、多くの場合、繰り返される手術介入をもたらす(Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Edition, pp. 1643(1998))。

20

【0006】

現存の治療アプローチの欠陥の観点において、クローン病及び乾癬の両方の新規治療方法を追うことは大きな意味がある。クローン病又は乾癬の正確な原因はいまだ知られていないが、両疾患は、少なくとも部分的には、自己免疫疾患であるように見える。

【0007】

インターフェロン- γ は免疫系の制御において機能する、及び自己免疫疾患に典型的な免疫応答の型を引き起こしうるサイトカインである。インターフェロン- γ の増大した生成はクローン病患者の損傷の粘膜固有層に由来するT-細胞において示されているが、潰瘍性大腸炎を有する腸組織においては示されておらず、及びインターフェロン- γ に対する抗体はクローン病の動物モデルにおいて有効であることが示されている(Powrie et al., Immunity 1:553-562(1994))。インターフェロン- γ の血清値は正常な被験者に比較して乾癬患者において顕著に高い(Chodrowska G. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 10:147-151(1998); Gomi T. et al., Arch Dermatol. 127:827-830(1991))。乾癬皮膚は上昇した数のインターフェロン- γ 生成T-細胞を含む(Szabo S. K., et al., J. Invest. Dermatol. 111(6):1072-1078(1998))。上昇したインターフェロン- γ 値は疾患の重篤さと相互関係があるように見える(Gomi T., et al.)。抗インターフェロン- γ 抗体は乾癬の動物モデルにおいていくつかの症状を緩和することが示されている(Ehrhardt et al., 米国特許第6,410,824号を参照のこと。この及び他の米国特許/特許出願はそれらを全体として本明細書中に援用する)。米国特許第6,036,956号はインターフェロン- γ に特異的なポリクローナル又はモノクローナル抗体を投与することによる全身性エリテマトーデスの治療方法を開示する。米国特許第6,333,032号及び米国特許第6,329,511号は自己免疫疾患の治療のためのインターフェロン- γ の可能性のある臨床適用を議論する。

30

40

【0008】

上記研究はインターフェロン- γ 及び自己免疫疾患の間の可能性のある相互関係を示唆しうるが、これまでは抗インターフェロン- γ 抗体を用いることによるクローン病又は乾癬の

50

いずれかの治療計画を確立するために臨床研究は行われていない。本発明は乾癬及び/又はクローン病の治療のためのいくつかの臨床研究を開示する。独自の及び臨床的に有効な治療計画が本発明において提供される。

【発明の開示】

【0009】

発明の要約

本発明は自己免疫疾患の如き、免疫系疾患の治療方法を提供する。

本発明は、患者に治療的に有効な量のインターフェロン に対する抗体を投与することを含む、上記治療の必要のある患者におけるクローン病の治療方法を提供する。前記治療は、例えば、前記患者のクローン病活性指標 (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)) スコア (表1を参照のこと) により計測される、疾患の症状を減少させる。好ましくは、上記抗体は中和性である、すなわち、インターフェロンの1以上の又は全ての生物学的活性を中和する。好ましくは、上記抗体はヒト化又はヒト抗体である。最も好ましくは、上記抗体はHuZAF (米国特許第6,329,511号を参照のこと) 又はHuZAFと同じエピトープを認識する抗体である。

10

【0010】

本発明はまた、患者に治療的に有効な量のインターフェロン に対する抗体を投与することを含む、上記治療の必要のある患者における乾癬の治療方法をも提供する。上記治療は、例えば、前記患者の乾癬領域及び重篤さ指標 (Psoriasis Area and Severity Index (PASI)) (表2を参照のこと) スコアにより計測される、疾患の症状を減少させる。好ましくは、上記抗体は中和性である、すなわち、インターフェロンの1以上の又は全ての生物学的活性を中和する。好ましくは、上記抗体はヒト化又はヒト抗体である。最も好ましくは、上記抗体はHuZAF又はHuZAFと同じエピトープを認識する抗体である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

好ましい態様の詳細な説明

定義：

本明細書中で使用されるとき、上記用語「抗体」又は「免疫グロブリン」はポリクローナル及びモノクローナル抗体の両方を含むと意図される。好ましい抗体はインターフェロン と反応性のモノクローナル抗体である。上記用語「抗体」はまたインターフェロン と反応性の1超の抗体の混合物 (例えば、インターフェロン と反応性の異なる型のモノクローナル抗体のカクテル) をも含むと意図される。上記用語「抗体」はさらに抗体全体、その生物学的に機能的な断片、単鎖抗体、及び1超の種からの部分を含むキメラ抗体、二機能性抗体及び抗体結合物並びにヒト化又はヒト抗体を含むと意図される。また使用されうる生物学的に機能的な抗体断片はインターフェロン に結合するのに十分な抗体由来のそれらのペプチド断片である。

30

【0012】

「治療的に有効な」量の薬物又は薬理的に活性な剤又は医薬調剤により、所望の効果を提供するのに十分な量の薬物、剤又は調剤が意味される。

40

「患者 (被験者) (subject)」、「個体」又は「患者 (patient)」は本明細書中で相互変換可能に使用され、それは脊椎動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトをいう。

【0013】

上記用語「エピトープ」は免疫グロブリン又は抗体に特異的に結合することができるタンパク質決定基を含む。エピトープ決定基は通常アミノ酸又は糖側鎖の如き分子の活性表面配置から成り、及び通常特異的な電荷特性に加えて、特異的な三次元構造特性を有する。1の抗体の結合を減少させる又は除去するタンパク質中のアミノ酸突然変異がまた他の抗体の結合を減少させる又は除去する場合、及び/又は上記抗体がタンパク質への結合について競合する、すなわち、1の抗体のタンパク質への結合が他の抗体の結合を減少させ

50

る又は除去する場合、2の抗体はタンパク質の同じエピトープに結合すると言われる。

【0014】

上記用語「に由来する」は「から得られる」又は「により生成される」を意味する。

上記用語「遺伝的に変えられた抗体」はアミノ酸配列がネイティブ抗体のそれとは変えられている抗体を意味する。本発明への組換えDNA技術の関連性のために、天然の抗体に見られるアミノ酸配列に制限される必要はない；抗体は所望の特性を得るように再設計されうる。可能性のある変化は多くあり、及び1又は数アミノ酸のみの変化から例えば、可変若しくは定常領域の完全な再設計にまで及ぶ。定常領域における変化は、一般的に、補完固定、膜との相互作用及び他のエフェクター機能の如き特性を改善する又は変えるためになされるであろう。可変領域における変化は抗原結合特性を改善するためになされるであろう。

10

【0015】

上記用語「ヒト化抗体」又は「ヒト化免疫グロブリン」はヒトフレームワーク、非ヒト抗体からの少なくとも1の及び好ましくは全ての相補性決定領域(CDRs)を含み、及び存在する定常領域はヒト免疫グロブリン定常領域と実質的に同一である、すなわち、少なくとも約85~90%、好ましくは少なくとも95%同一である、免疫グロブリンをいう。したがって、ヒト化免疫グロブリンの全ての部分は、可能性としてCDRsを除いては、1以上のネイティブヒト免疫グロブリン配列の対応する部分と実質的に同一である。例えば、Winter et al., 米国特許第5,225,539号；Queen et al., 米国特許第5,530,101号、第5,585,089号、及び第6,180,370号を参照のこと(そのそれぞれをそれらを全体として本明細書中に援用する)。

20

【0016】

上記用語キメラ抗体は定常領域が1の種(典型的にヒト)の抗体に由来し、及び可変領域が他の種(典型的にげっ歯類)の抗体に由来する抗体をいう。

本発明は、抗インターフェロン抗体を用いることによる、免疫系疾患、特に自己免疫疾患を予防する又は治療する方法を提供する。自己免疫疾患は、非限定的に、アディソン病、耳の自己免疫疾患、ブドウ膜炎の如き眼の自己免疫疾患、自己免疫肝炎、クローン病、糖尿病(I型)、精巣上体炎、糸球体腎炎、グレーブズ病、ギヤン-バレー症候群、橋本病、溶血性貧血、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、乾癬、慢性関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、脊椎関節症、甲状腺炎、潰瘍性大腸炎及び脈管炎を含む。

30

【0017】

本発明は、患者に治療的に有効な量のインターフェロンを認識する抗体を投与することを含む、その必要のある患者におけるクローン病及び潰瘍性大腸炎の如き他の炎症性腸疾患の治療方法を提供する。上記治療は、例えば、前記患者のCDAIスコアの減少により明示される、クローン病の重篤さを減少させる。上記CDAIスコアは表1中に示される。好ましくは、上記CDAIスコアは本発明により開示される治療をとおして少なくとも70ポイント減少される(「応答」)。より好ましくは、本発明に係るクローン病の治療はクローン病患者のCDAIを少なくとも100ポイント減少させる(「高められた応答」)。さらにより好ましくは、クローン病患者のCDAIスコアは150ポイント以下の絶対スコアまで減少される(「寛解」)。クローン病患者の集団に適用されるとき、抗インターフェロン抗体での治療は少なくとも20%又は30%、しかし好ましくは40%又は50%又は60%でさえ、より好ましくは70%又は80%及び最も好ましくは90%以上の患者において応答、高められた応答又は寛解を引き起こすであろう。好ましくは、この効果は、臨床試験、例えば、フェーズII又はフェーズIII臨床試験において示されるべきであり、及びコントロール群(抗インターフェロン抗体で処置されない)と比較した応答、高められた応答又は寛解における増大は統計的に顕著であるべきである。CDAIスコアは治療の開始若しくは終わり後約28日若しくは1、2、3、4若しくは6ヶ月で又は他の便利な時に計測されうる。

40

50

【0018】

本発明はまた、患者に治療的に有効な量のインターフェロン に対する抗体を投与することを含む、上記治療の必要のある患者における乾癬の治療方法をも提供する。上記治療は前記患者の P A S I スコアの減少を引き起こすはずである。P A S I スコアは皮膚疾患の治療における当業者に周知であり、及び表 2 中に定義される。抗体での治療は P A S I スコアにおいて少なくとも 50 % (P A S I 50) 又は 75 % (P A S I 75) の減少又は乾癬損傷の完全な若しくは完全に近い除去でさえも引き起こすはずである。乾癬患者の集団に適用されるとき、抗インターフェロン 抗体での治療は少なくとも 20 % 又は 30 %、しかし好ましくは 40 % 又は 50 % 又は 60 % でさえ、より好ましくは 70 % 又は 80 % 及び最も好ましくは 90 % 以上の患者における P A S I 50、P A S I 75 又は除去 10 を引き起こすであろう。好ましくは、この効果は臨床試験、例えば、フェーズ I I 又はフェーズ I I I 臨床試験において示されるべきであり、及びコントロール群 (抗インターフェロン 抗体で処置されない) に比較した P A S I 50、P A S I 75 又は除去における増大は統計的に顕著であるべきである。P A S I スコアは治療の開始若しくは終わり後約 28 日若しくは 1、2、3、4 若しくは 6 ヶ月で又は他の便利な時に計測されうる。

【0019】

本発明における使用のための抗インターフェロン 抗体はインターフェロン のいかなるエピトープに結合する抗体をも含む。それらは全ての種起源の天然の及び遺伝的に変えられた抗インターフェロン 抗体を含む。非限定的な例示的な天然抗インターフェロン 抗体はヒト、ニワトリ、ヤギ、及びヒト抗体を生成するよう遺伝子工学で作られ変えられた 20 トランスジェニックげっ歯類を含む、げっ歯類 (例えば、ラット、マウス、ハムスター及びウサギ) に由来する抗インターフェロン 抗体を含む (例えば、L o n b e r g e t a l . , W O 9 3 / 1 2 2 2 7 ; 米国特許第 5 , 5 4 5 , 8 0 6 号 ; 及び K u c h e r l a p a t i , e t a l . , W O 9 1 / 1 0 7 4 1 ; 米国特許第 6 , 1 5 0 , 5 8 4 号を参照のこと。それらはそれらを全体として本明細書中に援用する) 。本発明において有用な抗体はまたファージディスプレイ法を用いても作出されうる (例えば、D o w e r e t a l . , W O 9 1 / 1 7 2 7 1 及び M c C a f f e r t y e t a l . , W O 9 2 / 0 1 0 4 7、米国特許第 5 , 9 6 9 , 1 0 8 号を参照のこと。それらはそれらを全体として本明細書中に援用する) 。ヒト患者における使用のために、上記抗体はヒトインターフェロン に結合しなければならない。上記抗体は少なくとも $10^7 M^{-1}$ 、 30 しかし好ましくは少なくとも $10^8 M^{-1}$ 、より好ましくは少なくとも $10^8 M^{-1}$ 、最も好ましくは $10^9 M^{-1}$ 及び理想的には $10^{10} M^{-1}$ 以上のインターフェロン についての結合アフィニティを有するべきである。上記抗体のアフィニティはファージディスプレイ若しくは他の方法を用いて *i n v i t r o* 突然変異により増大されうる (例えば、C o , e t a l . , 米国特許第 5 , 7 1 4 , 3 5 0 号を参照のこと。それはそれらを全体として本明細書中に援用する) 。好ましくは、上記抗体は中和性であろう、すなわち、それらはインターフェロン の少なくとも 1 のしかし最も好ましくは全ての生物学的特性、例えば、好適な細胞上の M H C 発現の刺激、マクロファージの活性化、T h 1 細胞発達の刺激、及び抗ウイルス活性を中和するであろう。上記抗体は一般的にインターフェロン のその細胞受容体への結合を阻害する又はブロックするであろう。これらの抗体のポリクロー 40 ナル形はヒトインターフェロン での免疫化により非ヒト宿主動物において作出されうる。モノクローナル抗体は免疫化及びハイブリドーマ法により作出されうる。ハイブリドーマ法及び免疫化手順は本分野において周知である。

【0020】

組換え DNA 技術は、また本発明に含まれる組換え抗インターフェロン 抗体を作出するために使用されうる。上記組換え抗体のアミノ酸配列は天然抗体において見られるアミノ酸配列と同一でありうる。あるいは、それは、アミノ酸配列がネイティブ抗体のそれとは異なるように遺伝的に変えられうる。組換え抗インターフェロン 抗体は原核生物及び真核生物発現系の両方を含む発現系により作出される抗体を含む。例示的な原核生物系は典型的に外因性の導入配列を大量に発現することができる細菌系である。例示的な真核生 50

物発現系は、当業者に周知の真菌発現系、昆虫細胞、植物細胞及び特に（CHO細胞並びにNS0及びSP2/0の如き骨髓腫細胞の如き）哺乳類細胞の如き真核生物細胞を含むウイルス発現系を含む。抗体はまた化学合成によっても作出されうる。しかしながら、それらは作出され、上記抗体はる過、クロマトグラフィー（例えば、タンパク質Aによるようなアフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、及びゲルろ過）の如き本分野において知られる方法により精製されるであろう。医薬調剤における使用のための上記抗体の最低限許容可能な純度は90%、好ましくは95%、より好ましくは98%及び最も好ましくは99%以上であろう。

【0021】

好ましくは、本発明において使用される遺伝的に変えられた抗インターフェロン抗体はインターフェロンに結合する及び中和するヒト化抗体を含む。これらのヒト化抗体の例は、それらを全体として本明細書中に援用する、米国特許第6,329,511号中に開示される。例示的な、好ましいヒト化抗インターフェロン抗体は、そのアミノ酸配列が配列ID番号1のアミノ酸21~128である、成熟軽鎖可変領域、及びそのアミノ酸配列が配列ID番号2のアミノ酸20~136である、成熟重鎖可変領域を含むHuZAFである。他の好ましい抗体はHuZAFと同じインターフェロンのエピトープに結合するもの、特に米国特許第6,329,511号中に示されるAF2抗体の他のヒト化形を含む。上記抗体は認識されるイソ型のいずれのものでもありうるが、4のIgGイソ型が好ましく、IgG1は特に好ましい。減少されたエフェクター機能を有するよう突然変異された定常領域を有する抗体、例えば、米国特許第5,834,597号（それらを全体として本明細書中に援用する）中に示されるIgG2m3及び他のIgG2突然変異体は他の好ましい選択である。

【0022】

遺伝的に変えられた抗インターフェロン抗体はまたインターフェロンに結合する及び中和するキメラ抗体をも含む。好ましくは、キメラ抗体はマウス又はラット由来の可変領域及びヒト由来の定常領域を含むので、上記キメラ抗体はより長い半減期を有し、及びヒト患者に投与されるときあまり免疫原性でない。キメラ抗体の作出方法は本分野において知られる。

【0023】

インターフェロンへの結合特性を保持する、上記に示される抗インターフェロン抗体の断片もまた本発明に含まれる。例は、非限定的に、重鎖、軽鎖、及び可変領域、並びに本明細書中に示される抗体のFab及び(Fab')₂を含む。

【0024】

遺伝的に変えられた抗体はまた上記抗体及び抗体断片に機能的に相当する、改変された抗インターフェロン抗体をも含む。改善された安定性及び/又は治療的有効性を提供する改変された抗体は好ましい。改変された抗体の例は、抗原結合有用性を顕著に有害に変えない、アミノ酸残基の保存的置換、及びアミノ酸の1以上の欠失又は追加を有するものを含む。置換は、治療的有用性が維持される限りは、1以上のアミノ酸残基の変化又は改変から領域の完全な再設計に及びうる。本発明に係る抗体は翻訳後に改変されうる（例えば、アセチル化、及びリン酸化）又は合成的に改変されうる（例えば、標識基の結合）。結合特性を保持するこれらの改変された抗体の断片もまた使用されうる。

【0025】

本発明は本明細書中に示される抗体を含む医薬調剤を提供する。抗体の医薬調剤は、凍結乾燥させた又は水性の溶液の形態で、所望の程度の純度を有する抗体を場合による生理学的に許容される担体、賦形剤又は安定化剤と混合することにより貯蔵のために調製される。許容される担体、賦形剤又は安定化剤は使用される用量及び濃度で受容者に非毒性であり、及びリン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸の如き緩衝液；抗酸化剤、保存剤、低分子量ポリペプチド、タンパク質、親水性重合体、アミノ酸、炭水化物、キレート化剤、糖、及び当業者に知られる他の標準の成分を含む(Remington's Pharmaceutical Science 16th edition, Osol, A.

Ed. 1980)。

【0026】

本明細書中における調剤はまた処置される特定の適応症に必要とされる1超の活性化化合物、好ましくは互いに悪く影響しない相補的な活性を有するものをも含む。上記分子は意図される目的のために有効な量で組み合わせで好適に存在する。

【0027】

上記医薬調剤の活性成分はまたマイクロカプセル中、コロイド状薬物デリバリー系(例えば、リポソーム、アルブミン微小球、マイクロエマルジョン、ナノ-粒子及びナノカプセル)中、マクロエマルジョン中又は維持された放出調製物中に閉じ込められうる。上記技術は当業者に知られる(Remington's Pharmaceutical Sciences)。

10

【0028】

in vivo投与のために使用されるべき調剤は通常2~8で貯蔵される。上記調剤はしばしば保存剤を含まず、及びバイアルからの引き抜き及び塩水への希釈の4、12又は24時間以内に使用されるべきである。上記調剤は好ましくは過剰又はなしで静脈内に又は皮下に投与される。好ましくは、ヒト化抗インターフェロン抗体、HuZAFはpH6でヒスチジン、グリシン、及びPolysorbate 80の等張緩衝液中の50mg/mLの濃度の1.0mLのHuZAFを含む単回使用ガラスバイアル中に貯蔵される。しかしながら、1~10mg/mL(例えば、1、2、5又は10)、20~50mg/mL(例えば、20、30、40又は50)又は60~100mg/mL(例えば、60、70、80、90又は100)の濃度もまた可能である。

20

【0029】

医薬調剤中に調製された抗体は、経口、直腸、鼻、(経皮、エロゾル、頬及び舌下を含む)局所、(皮下、筋内、静脈内及び皮内を含む)非経口を含む、好適な経路により又は吸入治療により投与されうる。また好ましい経路は受容者の状態及び年齢と共に変化しうることも理解されるであろう。

【0030】

好ましくは、治療的に有効な量の前記組成物が体系吸収及び循環を介してデリバリーされるように、上記医薬調剤は例えば、30又は60分間にわたる静脈内融合を介してデリバリーされる。あるいは、治療的に有効な量の前記組成物が体系吸収及び循環を介してデリバリーされるように、上記医薬調剤は皮下注入を介してデリバリーされる。上記調剤はまた静脈内ボラスとしてもデリバリーされうる。

30

【0031】

上記調剤の治療的に有効な量はクローン病又は乾癬の重篤さ、患者の病歴及び応答、並びに主治医の裁量に因る。上記組成物は一度に又は治療の連続にわたり患者に好適に投与される。はじめの候補用量が患者に投与されうる。適切な用量及び治療計画は当業者に知られる慣用の技術を用いて治療の進行をモニターすることにより確立されうる。

【0032】

単一の投与形態を作出するために担体材料と混合されうる活性成分の量は処置される患者及び特定の投与様式に因り変化するのである。しかしながら、特定の患者についての特定の用量値は、使用される特定の組成物の活性、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与時間、投与経路、排出速度、薬物の組み合わせ及び治療を受けている特定の疾患の重篤さを含む、さまざまな因子に因るのである。及び当業者により決定されうる。

40

【0033】

特に、クローン病又は乾癬の治療のための例示的な有効な用量は約0.01mg/kg~約100mg/kgの間、好ましくは約0.1mg/kg~約10mg/kg、及びより好ましくは約0.5mg/kg~約5mg/kgの間に及ぶ。上記用量は動物及びヒトにおける前臨床試験研究に基づいて十分許容されると予想される。好ましい用量値は0.1mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、4mg/kg、5mg/kg及び10mg/kgを含む。はじめのより高い「ローディング用量」の抗体に、よ

50

り低い維持用量が続く、例えば、2、4、5又は10mg/kgに0.1、0.5、1又は2mg/kgが続く。上記ローディング用量は静脈内に投与され、続いて維持用量は皮下に投与される。例えば、50、100又は200mgの固定された単位用量もまた投与される。

【0034】

治療における進行及び患者の身体的状態に因り、クローン病及び乾癬の治療の計画は顕著に変化する。クローン病及び乾癬の両方について、患者は少なくとも単一の用量の前記医薬調剤を投与される。追加の用量は、例えば、毎日、週に2若しくは3回、隔週で又は毎月、6週毎に又は2若しくは3ヶ月毎に、複数回（例えば、1回、2回、3回、4回、5回、6～10回以上）投与される。複数の用量が投与されるとき、治療の期間は例えば、1、2、4若しくは6週間又は2、3、4、6若しくは12ヶ月間又は無期限でありうる。上記疾患が再発した場合は、上記患者は2、3、4以上の過程の治療を受けうる。

10

【0035】

クローン病のための好ましい治療計画として、単一の用量の抗インターフェロン抗体は静脈内融合により患者に投与される。4週間後、上記治療を受けた患者のCDAIスコアが評価される。70ポイント超の減少が観察された場合、上記患者は4週毎に1用量の計画ではじめの単一用量の50%の用量を受けらる。上記50%用量はHuZAFの2～3週間の半減期のために薬物蓄積を避けるために必要とされる。上記はじめの用量は0.1、1、4又は10mg/kgでありうる。

20

【0036】

あるいは、上記抗体の静脈内融合及び皮下注入の組み合わせはクローン病の治療のために使用される。患者は上記抗体を皮下に注入され及び（好ましくは、30分間にわたり）静脈内に融合される。好ましくは、患者は抗体を1日目にIV融合として受ける。29日目にはじまって、上記患者は3用量について4週毎に1のSC用量を受け（29日目、57日目、及び85日目）。CDAI評価は28日目及びそれぞれの処置日及び113日目に行われる。患者は、追加のSC投与が応答を維持するために必要とされるかどうかを決定するためにモニターされる。治療計画の例は、非限定的に、（1）約1.0mg/kg IV、続いて約0.1mg/kg SC；（2）約1.0mg/kg IV、続いて約1.0mg/kg SC；（3）約4.0mg/kg IV、続いて約0.1mg/kg SC；（4）約4.0mg/kg IV、続いて約1.0mg/kg SCを含む。

30

【0037】

クローン病の治療の有効性のために、患者はCDAIについて及びクローン病重篤さ内視鏡指標（Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity（CDEIS；表3を参照のこと））について内視鏡検査によりスコアを付けられる。C-反応性タンパク質（CRP）、インターロイキン-6（IL-6）、インターフェロン-γ誘導可能タンパク質-10（IP-10）、及びインターフェロン-γ（IFN-γ）の循環値もまた決定される。生検は許可される活性損傷から取られる。生検材料は炎症性活性について評価される。

40

【0038】

乾癬のために、皮膚生検は抗インターフェロン抗体の活性の機構を評価するために選択された患者について行われる。乾癬領域重篤さ指標（Psoriasis Area Severity Index（PASI））スコアは時間にわたり疾患活性における変化を評価するために集められる。

【0039】

以下の実施例は例示のために提供され、及び制限のためではない。本明細書中の全ての引用の開示は全ての目的のために本明細書中に援用する。

【実施例】

【0040】

実施例

50

実施例 1

この実施例は動物モデル (chimpanzees) における抗インターフェロン 抗体の前臨床研究を示す。

HuZAF の記述

本発明の指名された者により開発された特定のヒト化抗 IFN - 抗体に与えられる任意の名称である、HuZAF は組換えヒト IFN - に対して方向付けられたマウス抗ヒト IFN - 抗体 (AF2) のヒト化形である。HuZAF は IFN - がその細胞受容体に結合することを妨げ、それにより、MHC クラス II 分子発現の誘導、ウイルス保護、及びある細胞の増幅の阻害を含む、IFN - 仲介活性を中和する。HuZAF 重鎖のイソ型はヒト IgG1 である；軽鎖はヒトカッパーである。

10

【0041】チンパンジーにおける単回投与研究

HuZAF は大型類人猿の IFN - とクロス反応するのみであるので、安全性及び PK 研究はチンパンジーに限定されている。健康なチンパンジーにおける単回投与の、用量変化研究は、2 mg / kg 又は 20 mg / kg (それぞれの用量で n = 4) の単一の静脈内融合後に悪い臨床効果を全く示さなかった。分布半減期についての及び消去半減期についての集団典型値はそれぞれ、21.1 時間及び 349 時間 (14.5 日) であった。20 mg / kg で処置された 4 動物のうち 3 が 42 日間の研究期間の間に好中球対リンパ球の割合における不明な減少を示した。高用量群の動物はコントロールよりもかなり歳をとっていたことに注意せよ。高用量の回における 1 の動物は好酸球のパーセント及び絶対数における増加を示した。免疫原性分析において、陽性応答は 2.0 mg / kg HuZAF を投与された 4 のチンパンジーのうち 2 において検出され (上記動物の 1 からの応答は投与前サンプルにおいて検出された)、及び一過性の陽性応答は 20 mg / kg の HuZAF を投与された 4 のチンパンジーのうち 2 において検出された。これらの動物における HuZAF の PK プロファイルは陽性応答により影響されなかったため、それらは真の抗 HuZAF 応答であるようには見えなかった。

20

【0042】実施例 2

この実施例は抗インターフェロン 抗体の臨床研究の全体の計画を示す。「ZAF x x x」の名称はそのさまざまな HuZAF 抗体臨床研究を示すために本発明の指定された者により考案された任意のナンバリングシステムである。

30

【0043】

・健康なヴォランティア

- ZAF 701 : フェーズ I 非盲検、単回 IV 投与、用量上昇研究

- ZAF 704 : フェーズ I 盲検、プラセボ - コントロール、単回 SC 投与、用量上昇研究

【0044】

・クローン病

- ZAF 702 : 軽い ~ 重篤な CD 患者におけるフェーズ I / II 二重盲検、プラセボ - コントロール、単回及び複数回 IV 投与、用量上昇研究

40

- ZAF 707 : ローディング用量として静脈内に投与された HuZAF、及び続く複数の SC 維持用量のフェーズ II、二重盲検 (現場の薬剤師を除いて)、ランダム化、プラセボ - コントロール研究

- ZAF 708 : 軽い ~ 重篤なクローン病を有する患者における HuZAF の安全性及び有効性を決定するためのフェーズ II、ランダム化、二重盲検、プラセボ - コントロール研究

【0045】

・乾癬

- ZAF 705 : プラーク乾癬を有する患者におけるフェーズ I 二重盲検、プラセボ

- コントロール、単回 IV 投与、用量上昇研究

50

- Z A F 706 : プラーク乾癬を有する患者におけるフェーズ I / II 二重盲検、プラセボ - コントロール、複数回 S C 投与、用量上昇研究

【0046】

実施例 3

この実施例は健康なヴォランティアにおける臨床研究 (Z A F - 701 及び Z A F - 704) を示す。 Z A F - 701 は 22 人の健康なヴォランティア (18 人男性及び 4 人女性) に静脈内融合として投与された H u Z A F の安全性、薬物動態 (P K)、及び薬力 (P D) 効果を評価するために設計された単回投与、フェーズ I 研究であった。 6 用量値の H u Z A F を試験した : 0 . 01、0 . 03、0 . 1、0 . 3、1、及び 4 m g / k g。 2 の被験者を含んだ 0 . 03 m g / k g 群を除いては、それぞれの用量群は 4 の被験者を含んだ。この研究において報告された死又は重篤な悪い事件はなかった。おそらく又は決定的に H u Z A F に関連していると考えられる悪い事件は全く報告されなかった。頭痛 (7 患者)、傾眠 (5)、及び注入部位での局所的皮膚反応 (赤み、膨張) (5) が最もしばしば挙げられた A E であった。頭痛は 0 . 01、0 . 1、0 . 3、1 . 0、4 . 0 m g / k g 用量値で ; 傾眠は 0 . 03、0 . 1 及び 1 . 0 m g / k g 用量値で ; 及び皮膚反応は 0 . 1、1 . 0 及び 4 . 0 m g / k g 用量値で報告された。

【0047】

薬物動態分析は、投与の初日以内に観察された H u Z A F の最高濃度は 0 . 16 ~ 78 μ g / m L の平均であり、及び投与されたそれぞれの用量 (0 . 01 ~ 4 m g / k g) に比例して増大したことを示した。 H u Z A F は低い血清クリアランス (0 . 14 m L / h r / k g) を有する二相性消去を示した。消去半減期は長く、及び用量依存性であり、 330 ~ 593 時間 (約 13 . 8 ~ 24 . 7 日間) に及び、より少ない用量に関連してより長い半減期を有した。

【0048】

ヒト抗ヒト化抗体 (H A H A) 応答及び総 I F N - γ 濃度を計測した。免疫原性応答は試験されたサンプルのいずれにおいても検出されなかった。 0 . 3 m g / k g 以上で投与された H u Z A F は後の時点 (投与後 8 時間) で総血清 I F N - γ のわずかな増大をもたらした。しかしながら、全ての被験者において観察された最大総 I F N - γ 血清濃度は全ての時点で 66 p g / m L 未満であった。

【0049】

H u Z A F の P D 効果を Mumps 及び Candida 抗原に対する抗原チャレンジを用いて計測した。被験者を H u Z A F の投与前にこれらの抗原に対する遅延型過敏性 (D T H) 応答について事前スクリーニングした。投与後 48 時間で、減少された D T H 応答がほとんどの試験された被験者において、彼らのスクリーニング D T H 応答が激しかった場合は特に、見られた。 0 . 03 m g / k g 以上の用量を受けた被験者において、 D T H 応答は 29 の評価可能試験のうち 23 (79%) におけるスクリーニングで観察されたものの半分の大きさ未満であった。

【0050】

処置後損傷サイズの中央値はスクリーニングサイズの 9% であり、それは損傷サイズにおける 91% 減少を示す。この結果は特に乾癬の如き皮膚の炎症モデルにおける抗インターフェロン γ 抗体の有効性を示す。

【0051】

実施例 4

この実施例は軽い ~ 重篤なクローン病を有する患者におけるヒト化抗インターフェロン - γ 抗体 (H u Z A F) のフェーズ I / II、二重盲検、プラセボ - コントロール、単回 - 及び複数回 - 投与、用量上昇研究を示す。

【0052】

プロトコル番号 : Z A F - 702

フェーズ : I / II

研究薬物 : H u Z A F (p H 6 . 0 で L - ヒスチジン、グリシン、及び T w e e n 80

から成る等張緩衝液中)

比較薬物：プラセボ：活性薬物と同じバイアル外形の緩衝液のみ

用量：プラセボ（0用量）又は0.1、1若しくは4mg/kgのHuZAF

投与形態及び濃度：10mg/mLの濃度で調合された5.0mLのHuZAF溶液を含む単回使用ガラスバイアル

経路：60分間にわたる静脈内融合

希釈剤：投与されるべき容積が<50mLである場合、上記薬物を0.9%塩水中に50mLまで希釈せよ。容積が50mLである場合、希釈なしに融合せよ。

貯蔵及び投与：2～8の制御された、冷却された状態下で貯蔵せよ。上記調剤は保存剤を含まず、及びバイアルからの引き抜き及び（場合により）塩水への希釈の12時間以内に使用される。上記調剤はる過なしに静脈内に投与されなければならない。

10

【0053】

概要：

プロトコルZAF-702は2の段階において10までの調査場所で行われた、フェーズI/II、二重盲検、ランダム化、プラセボ-コントロール、単回-及び複数回投与、用量上昇研究であった。段階Aにおいて、18～65歳の軽い～重篤なクローン病を有する48人までの患者は3の用量値（0.1、1、4mg/kg）の1又はプラセボの静脈内融合により単一の用量のHuZAFを受けた。臨床関係の治療に関連した悪い事件（AE）がある用量値で止めるよう用量上昇を引き起こした場合、8人までの追加の患者（最高で56人の患者）がHuZAF/プラセボを受けうる。上記患者をHuZAF又はプラセボを受けよう3：1の割合でランダム化した。患者は少なくとも6ヶ月間クローン病の診断を受けなければならない、及び250及び450のクローン病活性指標（Crohn's Disease Activity Index（CDAI））スコアで彼らのCD（治療未経験の患者を除いて）について事前治療を受けていなければならない。

20

【0054】

CDAIスコアの70ポイント減少がHuZAFを受けた患者において4週間で見られた場合、及び患者がHuZAFに帰することができる臨床関係の治療関連AEを有しなかった場合、上記患者は研究の段階Bに入りうる。段階Bにおいては、上記患者を4週毎に1用量の計画で、研究の段階Aにおいて受けた単回投与の50%の値で3の用量のHuZAF又は3の用量のプラセボを受けよう再ランダム化した。50%用量は先行するHuZAFの2～3週間の半減期のために薬物蓄積を避けるために必要とされた。上記患者をHuZAF又はプラセボを3：1の割合で受けようランダム化した。患者が研究の段階Bの間に段階A前の基礎の又はより悪いCDAIスコアに戻った場合、上記患者は研究から離れ、及び適切な救済治療を受けうる。段階Aにおいてプラセボを受けた患者は別の研究における非盲検基礎でHuZAFを受けよう選択権を有しうる（プロトコルZAF-703）。

30

【0055】

ZAF-702臨床研究の一般結果

段階Aについて、フェーズI/II、二重-盲検、プラセボ-コントロール、用量上昇研究は軽い～重篤な活性クローン病（CD）を有する患者においてHuZAFの単回IV融合の安全性及び有効性を計測するために行われた。250超の及び450未満のCDAIスコアを有する、CDを有する45人の患者（そのうち42人は評価可能であった）をHuZAFの3の用量値（0.1、1.0又は4.0mg/kg）の1又はプラセボの単一の用量を受けようランダム化した。投与後4週目の研究終点は（1）臨床応答（基礎値から70ポイント以上のCDAIスコアの減少）、（2）寛解（150以下のCDAIスコア）、（3）高められた応答（100ポイント以上のCDAIスコアの減少）、及び（4）安全性であった。上記結果は人口統計及び基礎の疾患特性は4群について同等であったことを示した。悪い事件は4群の間に分布された；3はSAEsが疾患に関連すると考えられると報告した。増大した用量のHuZAFはより高い割合の臨床応答及びより多数の寛解に関連した。そのように、高められた応答を有する患者のパーセントは、用量値

40

50

が増大するほど高かった(表4)。結果として、上記結果は、軽い～重篤な活性CDを有する患者への単回IV投与として投与されたHuZAFは優れた安全性プロファイルで十分許容されることを示す。増大する用量のHuZAFはより高い臨床応答の割合及びより多数の寛解を産出し、HuZAFはクローン病の治療に有効であることを示した。

【0056】

段階Bで、段階Aにおいて応答した患者を3の用量について4週毎に段階Aの用量の50%又はプラセボを受けるよう再ランダム化した。研究113日目に、彼らがHuZAF又はプラセボの追加の用量を受けるかどうかに関わらず、ほとんどの患者は彼らの応答又は寛解を維持し、HuZAFにより誘導される応答及び寛解は一般的に長く続くことを示した。

表4中に示されるように、HuZAFの最も低い用量(0.1mg/kg、n=6)で、50%の患者が応答し、及び寛解を達成した者はいなかった。1.0mg/kgの用量(n=12)で、67%の患者が応答し、及び25%は寛解を達成した、及び試験された最も高い容量、4.0mg/kg(n=14)で、71%の患者が応答し、及び50%は寛解を達成した。プラセボ群(n=10)において、60%の患者は応答し、及び40%は寛解を達成した。

【0057】

【表1】

表4：29日目に臨床応答及び緩解をもつ患者の数(パーセント)

	患者の数	応答	高まった応答	緩解
プラセボ	10	6(60%)	6(60%)	4(40%)
0.1mg/kg	6	3(50%)	1(17%)	0(0%)
1mg/kg	12	8(67%)	5(42%)	3(25%)
4mg/kg	14	10(71%)	8(57%)	7(50%)

【0058】

実施例5

この実施例はブランク乾癬を有する患者における、HuZAF、ヒト化抗インターフェロン-ガンマ抗体の安全性、許容可能性、及び薬物動態を評価するためのフェーズI、二重盲検、プラセボ-コントロール、単回-投与、用量上昇研究を示す。

プロトコル番号：ZAF-705

フェーズ：フェーズI

国：米国(カナダ)

適応症：ブランク乾癬

研究薬物：HuZAF

比較薬物：プラセボ、pH6.0でヒスチジン、グリシン、及びPolysorbate 80から成る等張緩衝液

【0059】

用量：0(プラセボ)、0.1、1.0、3.0、10.0mg/kg

投与形態及び濃度：pH6.0で20mMヒスチジン、275mMグリシン、及び0.01%Polysorbate 80の等張緩衝液中に調合された50mg/mLの濃度の1.0mLのHuZAFを含む単回-使用ガラスバイアル

経路：30分間にわたる静脈内融合

希釈剤：塩水0.9%

貯蔵、ろ過、及び投与：2～8 の制御された、冷却された条件下で貯蔵せよ。上記調剤は保存剤を含まず、及びバイアルからの引き抜きの12時間以内に使用されなければならない。上記調剤はろ過なしに静脈内に投与されなければならない。

【0060】

概要：

ZAF-705は米国(US)及びカナダにおいて3までの中心機関で行われた、HuZAFのフェーズI、二重-盲検(しかしスポンサー及び現場の薬剤師にはそうでない)、ランダム化、単回投与、用量上昇試験であった。18歳以上のプラーク乾癬を有する35人までの患者は静脈内融合により0(プラセボ)、0.1、1.0、3.0又は10.0mg/kgのHuZAFの単回投与を受けた。上記研究の目的はHuZAFの単回静脈内投与の安全性、許容可能性、及び薬物動態(PK)並びにHuZAFの疾患活性を減少させる能力を評価することであった。

10

【0061】

患者を以下の用量値でHuZAF又はプラセボを受けるようランダム化した：0.1、1.0、3.0及び10.0mg/kgのHuZAF、それらは0.002、0.02、0.06、及び0.2mL/kgのプラセボに対応した。臨床関係の治療に関連した悪い事件(AE)がある用量値で止めるよう用量上昇を引き起こした場合、5人までの追加の患者がHuZAF/プラセボを受けうる。患者は研究参加前30日以内に彼らの乾癬について体系的な治療(認可された又は調査中のいずれも)を受けてはいけな。局所的な剤を使用する患者は研究参加前少なくとも2週間は安定した用量に置かれなければならない。新規局所剤は、頭皮、顔面又は股間上の損傷が悪くなった場合にのみ許されうる。85日後、彼らの疾患状態において50%改善を経験しなかったプラセボを受けた患者は彼らの元の割り当てられた用量値でHuZAFを提供された。

20

治療及び追跡は85日をとおして続けられ、長期追跡は6ヶ月であった。

【0062】

ランダム化、用量上昇、及び毒性管理

患者を以下の用量値でHuZAF/プラセボを受けるようランダム化した：0(プラセボ)、0.1、1.0、3.0、及び10.0mg/kg。それぞれの用量値で、5人の患者を4のHuZAF患者：1のプラセボ患者の割合でランダム化した。

【0063】

研究計測及び分析

血液サンプルを薬物動態(PK)及びヒト抗ヒト化抗体(HAHA)値の決定のために研究をとおして特定された時に集めた。完全なPKプロファイルは全ての用量値で得られた。

30

【0064】

安全性を研究の治療及び追跡期間をとおして評価した。全ての患者の臨床状態及び研究値(血液学及び化学)をモニターした。悪い事件を記録し、及び彼らの重篤さ及びHuZAF/プラセボへの関係にしたがって特徴付けた。本研究に含まれた全ての患者をHuZAF/プラセボを受けた後3ヶ月間AEについて、及び6ヶ月間感染及び悪性腫瘍について追跡した。

40

【0065】

皮膚生検をHuZAFの活性の機構を評価するために選択された患者において行った。乾癬領域重篤さ指標(Psoriasis Area Severity Index(PASI))(表2)を時間にわたり疾患活性における変化を評価するために集めた。

【0066】

要約統計はPASIスコアの基礎値からの変化を計算することにより計測される、疾患状態における平均、中央値、標準偏差、及び最小及び最大変化を含んだ。薬物動態結果を表及びグラフで用量値により示した。悪い事件並びに臨床及び研究評価を表中に示した。

【0067】

表5中に示されるように、試験された患者のPASIスコアは用量依存様式でHuZAF

50

Fでの処置後改善された。例えば、D15では、HuZAFで処置された約25%の患者がPASISコアの50%及び75%超の減少を達成した。3mg/kgのHuZAFでの処置はPASISコアにおける31.9%の平均減少まで上昇を与え、一方、0.1mg/kgのHuZAFでの処置はPASISコアにおける4.3%の平均減少まで上昇を与えた。1の患者は76.5%ものPASISコアの減少を有した。D29では、HuZAFで処置された約25%の患者がPASISコアの50%超の減少を達成した。3mg/kgのHuZAFでの処置はPASISコアにおける21.9%の平均減少まで上昇を与え、一方、0.1mg/kgのHuZAFでの処置はPASISコアにおける8.3%の平均減少まで上昇を与えた。

【0068】

10

実施例 6

この実施例はブランク乾癬を有する患者におけるヒト化抗インターフェロン - モノクローナル抗体 (HuZAF) の安全性、許容可能性、薬物動態、及び生物学的活性を評価するためのフェーズ I / II、二重 - 盲検、プラセボ - コントロール、複数回 - 投与、用量上昇研究を示す。

【0069】

プロトコル番号 : ZAF - 706

フェーズ : フェーズ I / II

国 / 制御番号 : カナダ CTA # : 074512

試験薬物 : HuZAF

20

比較薬物 : プラセボ

用量 : 0.1、0.5、1.0 mg / kg

用量形態及び濃度 : 液体、50 mg / mL

投与経路 : 皮下注入

貯蔵、ろ過、及び投与 : 2 ~ 8 で貯蔵されること。バイアルからの引き抜きの3時間以内に使用されなければならない。

用量間隔 / 上昇 : はじめの15人の患者について2週毎に6の皮下注入。拡張された1mg/kg用量群に含まれた追加の20人の患者について12用量について毎週SC注入。

【0070】

概要 :

30

ZAF - 706はカナダにおいて4までの中心機関で行われるHuZAFのフェーズ I / II、二重 - 盲検 (スポンサー及び現場の薬剤師にはそうでない)、ランダム化、複数回 - 投与、用量上昇試験である。18歳以上の軽い ~ 重篤なブランク乾癬を有する35人までの患者をプラセボ又はHuZAF (0.1、0.5又は1.0 mg / kg) の皮下 (SC) 注入を受けるようランダム化する。臨床関係の治療に関連した悪い事件 (AE) がある用量値で止めるよう用量上昇を引き起こす場合、5までの追加の患者がHuZAF又はプラセボを受けうる。上記研究の目的は複数回のSC注入として投与されるときにHuZAFの安全性、許容可能性、及び薬物動態 (PK) を評価することである。HuZAFの疾患活性を減少させる能力が研究される。

【0071】

40

患者は研究参加前30日以内に彼らの乾癬について体系的な治療 (認可された又は調査中のいずれも) を受けてはいけない。患者は6ヶ月以内に事前抗体治療を受けてはいけない。局所剤を使用する患者は研究参加前少なくとも2週間は安定した用量に置かれなければならない。新規局所剤は、頭皮、顔面又は股間上の損傷が悪くなった場合のみ許される。胸部x - 線及びツベルクリン皮膚試験は潜伏性結核を排除するために研究の開始前に行われる ; 陽性を示す患者は上記研究から除外される。

【0072】

治療及び追跡は131日をとおして続き、長期追跡は最終用量の投与後4及び6ヶ月である。

【0073】

50

ランダム化、用量上昇、及び毒性管理

患者を以下の用量値でプラセボ又はHuZAFを受けるようランダム化する：0.1、0.5、及び1.0 mg / kg。それぞれの用量値で、5人の患者を4のHuZAF患者対1のプラセボ患者の割合でランダム化する。ある用量値での4のHuZAF患者のうちの3がはじめの投与を受けた後7日以内に臨床関係の研究関連AEを経験しない場合、次の用量値への上昇が起こるであろう。4のHuZAF患者のうちの2がはじめの投与の7日以内に臨床関係の研究関連AEを経験する場合、3の追加の患者がその同じ用量値で2：1の割合（HuZAF：プラセボ）でランダム化されるであろう。2のHuZAF患者のいずれかが投与の7日以内に臨床関係のAEを経験する場合、用量上昇は終わるであろう、及び5のさらなる患者がその用量値の安全性プロファイルを確認するために前の用量値に含まれるであろう。総数6の用量は2週毎に投与される（研究1、15、29、43、57、及び71日）。1 mg / kg 群を追加の20の患者を含むよう拡張する。5患者のうちの1はプラセボを受ける。総数12の用量は毎週投与される（研究1、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、及び78日）。

【0074】

研究計測及び分析

血液サンプルをPK及び抗-抗体（抗-Ab）値の決定のために研究をとおして特定された時に集める。完全なPKプロファイルが全ての用量値で得られる。

【0075】

安全性を上記研究の治療及び追跡期間をとおして評価する。全ての患者の臨床状態及び研究値（血液学及び化学）を感染の発展に特別な注意を払ってモニターする。繰返しの胸部x-線を試験薬物の最終投与2ヶ月後に行う。悪い事件を記録し、及び彼らの重篤さ及びHuZAF又はプラセボへの関係にしたがって特徴付ける。上記研究に含まれる全ての患者をHuZAF又はプラセボの最終投与を受けた後30日間AEについて追跡する。患者を、結核を含む感染、及び悪性腫瘍についてHuZAF又はプラセボの最終投与を受けた後6ヶ月間追跡する。皮膚生検をHuZAFの活性の機構を評価するために（同意した）全ての患者について行う。乾癬領域重篤さ指標（Psoriasis Area Severity Index (PASI)）及び医師の全体評価（Physician's Global Assessment (PGA)）スコアを時間にわたり疾患活性における変化を評価するために集める。

【0076】

要約統計はPASI及びPGAスコアの基礎値からの変化を計算することにより計測される、疾患状態における平均、中央値、標準偏差、及び最小及び最大変化を含む。薬物動態結果は表及びグラフ中で用量値により示される。悪い事件並びに臨床及び研究評価を表中に示す。

【0077】

本研究において処置された少なくとも30%又は50%又は70%の患者は、特に0.5及び/又は1 mg / kg 用量値で、PASI50又はPASI75に達するであろう、及びこのパーセントはプラセボ群におけるより大きく、HuZAFは乾癬の治療に有効であることを示すであろうということが期待される。

【0078】

実施例7

この実施例は軽い～重篤なクローン病を有する患者に投与されるヒト化抗インターフェロン-モノクローナル抗体（HuZAF）の安全性及び有効性を決定するためのフェーズII、二重-盲検、プラセボ-コントロール研究を示す。

【0079】

プロトコル番号：ZAF-707

フェーズ：フェーズII

国/制御番号：米国 IND #：10298

HC IND #：075932

10

20

30

40

50

試験薬物：HuZAF (pH 6.0でヒスチジン、グリシン、及びPolysorbate 80から成る等張緩衝液中)

比較薬物：プラセボ (pH 6.0でヒスチジン、グリシン、及びPolysorbate 80から成る等張緩衝液)

【0080】

投与 (IV及びSC)：IV：プラセボ (0用量)、1.0又は4.0 mg/kgのHuZAF

SC：プラセボ (0用量)、0.1又は1.0 mg/kgのHuZAF

投与形態及び濃度：pH 6.0でヒスチジン、グリシン、及びPolysorbate 80の等張緩衝液中の50 mg/mLの濃度の1.0 mLのHuZAFを含む単回 - 使用
ガラスバイアル 10

投与経路 (IV及びSC)：IV：30分間にわたる静脈内融合

SC：5秒間にわたる皮下注入

希釈剤 (IV及びSC)：IV：試験物を0.9%塩水中に50 mLまで希釈せよ

SC：プラセボ

【0081】

貯蔵、ろ過、及び投与：上記調剤は保存剤を含まず、及びろ過なしに投与されなければならない。

IV：上記調剤はバイアルからの引き抜き及び塩水への希釈の12時間以内に使用されるべきである。 20

SC：上記調剤はバイアルからの引き抜きの3時間以内に使用されなければならない。

【0082】

概要：

ZAF-707は米国、カナダ、及びヨーロッパにおいて25までの調査場所で行われる、ローディング用量として静脈内に投与されるHuZAF、及び続く複数のSC維持用量のフェーズII、二重 - 盲検 (現場の薬剤師を除いて)、ランダム化、プラセボ - コントロール研究である。上記研究の目的は、29日目のクローン病活性指標 (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)) スコアにおける100ポイントの減少として定義される、臨床応答の誘導のためのHuZAFのIVローディング用量の安全性及び有効性を評価することである。追加のCDAI評価をまたIVローディング用量及び1のSC維持用量の投与後43日目に行う。HuZAFの、続くSC投与で応答を維持する能力もまた評価する。 30

【0083】

18~70歳の軽い~重篤なクローン病 (CD) を有する175人までの患者を5処置群のうち1にランダム化する：(1) HuZAF 1.0 mg/kg IV続いて0.1 mg/kg SC；(2) HuZAF 1.0 mg/kg IV続いて1.0 mg/kg SC；(3) HuZAF 4.0 mg/kg IV続いて0.1 mg/kg SC；(4) HuZAF 4.0 mg/kg IV続いて1.0 mg/kg SC；及び(5) プラセボIV続いてプラセボSC。患者は少なくとも6ヶ月間CDの診断を有しなければならず、及び250~450のCDAIスコアで、(治療未経験患者及び彼らの唯一のCD治療として5-ASA及び抗生物質を受けた者を除いて) 彼らのCDについて事前処置を受けていなければならない。 40

【0084】

患者は1日目にIV融合としてHuZAF (1.0又は4.0 mg/kg) 又はプラセボを受ける。29日目にはじまって、患者は3の用量について4週毎に1のSC用量を受ける (29、57、及び85日目)。処置の失敗である又はCD合併症のために手術が必要である患者はいつでも上記研究を離れるであろう。

【0085】

研究計測及び分析

血液サンプルを薬物動態 (PK) 及び抗 - 抗体 (抗 - Ab) 値の決定のために研究をと 50

おして特定された時に集める。完全なPKプロファイルは選択された患者についての全ての用量値で得られる。有効性のために、患者はCDAI及び炎症性腸疾患アンケート(Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ))を用いてスコアを付けられる。C-反応性タンパク質(CRP)の循環値を決定する。臨床応答は、上記疾患のための治療としての付随する投薬の用量における付随の増大又は新規投薬の追加なしに、基礎値からのCDAIスコアにおける100ポイントの減少として定義される。はじめの終点は29日目の臨床応答である。CDAIスコアを、応答の維持を評価するために上記研究をとおして特定された時点で評価する。IBDQスコアを患者の生活の質を評価するために使用する。

【0086】

安全性を研究の治療及び追跡期間をとおして評価する。患者を抗核抗体及び抗-DNA抗体の発達についてモニターする。全ての患者の臨床状態及び研究値(血液学及び化学)を感染の発展に特に注意を払って、モニターする。胸部X線写真を結核の潜在性発展をモニターするために定期的に行う。悪い事件(AE)を記録し、及び彼らの重篤さ及びHuZAF又はプラセボへの関連にしたがって特徴付ける。上記研究に含まれる全ての患者をHuZAF又はプラセボの最終投与を受けた後90日間重篤な悪い事件(SAE)及び研究異常について追跡する。全ての患者に、結核を含む重篤な感染、及び悪性腫瘍について調べるために試験物の最終投与を受けた6ヶ月後に接触する。

【0087】

全ての患者の人口統計及び基礎特性を集合的に及び処置群により要約する。患者は処置群により分割されるとき場所にわたり集められ、及び場所により比較されるとき処置群にわたり集められる。問題の特性は年齢、性別、民族性、基礎CDAI及びIBDQスコア、CRP値、疾患期間、及び喫煙状態を含む。

要約統計は応答状態及び関連する95%信頼区間、並びにCDAI及びIBDQスコアにおける平均、標準偏差(適切なように、又は誤差)、中央値、最小及び最大変化、及び適切な来診についてのそれぞれの基礎値からのCRPの血清値を含む。上記変化の大きさ及び方向を処置群の間で比較する。

【0088】

抗-Abサンプルを全ての患者から集め、及び全てのサンプルを分析するであろう。PKサンプルを奇数番号の患者のみから集める; プラセボ患者から集められたPKサンプルはPKについて分析されず又は他の目的のために使用される。

活性IV処置群における70%応答率及びIVプラセボ群における35%応答を仮定して、上記研究ははじめの終点についてそれぞれ活性IV処置群について70の患者及びプラセボ群について35の患者で、35パーセントポイントの差、 $\alpha = 0.05$ を検出する91%パワーを有するであろう(患者の総数=175)。寛解(絶対CDAI 150)を達成する患者のパーセントもまたプラセボ及び活性処置群の間で比較されるであろう。上記研究は5のIV-SC投与計画の間の統計的に顕著な差を検出するためには作動されない。非応答者の予想された損失のために、部門当たり30人未満の患者はそうである。

【0089】

実施例 8

この実施例はヨーロッパで25までの調査場所で行われるフェーズII、二重-盲検(現場の薬剤師を除いて)、ランダム化、プラセボ-コントロール研究を示す。軽い~重篤なCDを有する120人までの患者は静脈内にプラセボ又は4若しくは10mg/kgの用量のHuZAFを受けるであろう。

【0090】

上記研究に含まれる全ての患者を1:1:1(HuZAF:HuZAF:プラセボ)の割合でプラセボ又は4若しくは10mg/kgのHuZAFを受けるようランダム化する。上記ランダム化は疾患の重篤さについて予想して階層ごとに分けられる。特に、250~<350のCDAIスコアは1の階層であろう、一方350及び450のスコアは他の階層である。最少30人の患者を研究0日目にプラセボ又は4若しくは10mg/kg

10

20

30

40

50

kgのHuZAFの単回融合を受けるよう上記研究にランダム化する(1群)。CDAIスコアを研究28日目に評価し、及び安全性データを集める。独立のデータ安全性モニタリングボード(Data Safety Monitoring Board(DSMB))は全ての臨床的に顕著な安全性情報を概略し、及び評価する、及び28日間離れて投与される2の用量について投与計画を増大するよう推奨をなしうる。次の患者をDSMB概略の間に試験物の1の融合を受けるようランダム化する。遭遇されるAEの程度及び型についての大きな関心が起こらず、及び次の群の患者に進む推奨が成される場合、残りの患者は試験物の2の用量を受けるようランダム化されるであろう(II群)。eメール及び成文書がそれぞれの研究現場にII群への登録をはじめめることを通知するために送られるであろう。この通知を受ける前に、上記現場は患者をI群へ登録することを続けるべきである。

10

【0091】

II群の患者は研究0日目にプラセボ又はHuZAF(4又は10mg/kg)のはじめのIV融合を受ける。研究28日目に、全ての必要とされる研究評価を完了した後、患者はプラセボ又はHuZAF(4又は10mg/kg)の彼らの第二のIV融合を受ける。処置の失敗である(以下に定義される)患者は上記研究を離れ、適切な救済投薬を受け、及び安全性について追跡されるであろう。

処置の失敗は彼らのCDAIスコアがいつでも最も低いCDAIスコアから100ポイント増大する(絶対CDAIスコアは150ポイント超でなければならない)又は450ポイントのスコアまで増大する患者として定義される。

20

【0092】

研究概要:

軽い~重篤なクローン病を有する患者における、HuZAF、ヒト化抗インターフェロン-モノクローナル抗体の安全性及び有効性を決定するためのフェーズII、ランダム化、二重-盲検、プラセボ-コントロール研究

【0093】

プロトコル番号: ZAF-708

フェーズ: II

試験薬物: HuZAF(フォントリズマブ)

適応症: クローン病

30

制御状態/臨床試験適用場所: ベルギー、クロアチア、ハンガリー、ロシア、スロヴァキア、英国

研究設計: ランダム化、二重-盲検、プラセボ-コントロール研究

患者集団: 彼らのCDについて事前治療を受けた、軽い~重篤な活性クローン病(CD)を有する患者。以前にHuZAFで処置された患者を除く。

包含基準: 患者が18~70歳であり、研究参加前に少なくとも6ヶ月間CDについて治療を受けており、軽い~重篤な活性CD(CDAIスコア250~450)を有すると診断されており、適切な避妊法を使用することに同意し、研究参加時に陰性妊娠試験を有し(妊娠の可能性のある女性のみ)、上記研究の目的及び危険性を理解し、及びインフォームドコンセントを提供する場合、包含に適格である。

40

投与計画/投与経路: I群: 最少30人の患者は30分間にわたり静脈内に与えられるプラセボ又はHuZAF(4又は10mg/kg)の単回投与を受ける。

II群: 残りの患者は2の投与について28日毎に1回30分間にわたり静脈内に与えられるプラセボ又はHuZAF(4又は10mg/kg)の単回投与を受ける。

【0094】

投与形態及び濃度/調剤: pH6.0でヒスチジン、グリシン、及びPolysorbate 80の等張緩衝液中の50mg/mLの濃度で1.0mLのHuZAFを含む単回-使用ガラスバイアル。プラセボは調合緩衝液から成る。

貯蔵、ろ過: 上記調剤は保存剤を含まず、及びろ過なしに投与されなければならない。上記調剤は引き抜き及び塩水への希釈の12時間以内に使用されるべきである。

50

治療及び追跡の期間：I群：それぞれの患者は上記研究の間に8回の来診を有する：1の基礎来診、1の処置来診、4の研究来診、1の追跡来診、及び電話呼び出しの形でありうる1の長期追跡来診。

II群：それぞれの患者は上記研究期間の間に9回の来診を有する：1の基礎来診、2の処置来診、4の研究来診、1の追跡来診、及び電話呼び出しの形でありうる1の長期追跡来診。

【0095】

それぞれの患者についての上記研究の総合的な期間は約7ヶ月である。

サンプルサイズ：120人までの患者

場所数：ヨーロッパ内の25までの調査場所

統計方法：開始された融合及び妥当な基礎評価を有する全てのランダム化された患者を完了される融合の数に関わらず、分析する(“intention-to-treat”アプローチ)。発生率をFisher's正確性試験又はCochran Mantel-Haenzel試験を用いて比較する。連続する変数(CDAIスコア及びCRP値)の基礎からの変化をStudent's t-試験又は分散分析の技術を用いて比較する。時間関連変数については、Kaplan-Meierプロット及びログ-ランク試験を使用しうる。

活性処置群の70%の応答率及びプラセボ群の35%応答を仮定して、上記研究は、それぞれ活性処置群について40の患者及びプラセボ群について40の患者で、終点について35パーセントポイント(=0.05で)の差を検出する85%パワーを有するであろう。上記研究についての患者の総数は120である。上記研究は2の活性投与計画の間の統計的に顕著な差を検出するために作動されない。

【0096】

第一の目的：1)軽い～重篤なクローン病(CD)を有する患者に投与されるHuZAFの1又は2の用量の安全性及び許容可能性を評価すること

2)はじめの投与後28日目の臨床応答及び寛解の発生により評価されるHuZAFの有効性を評価すること

【0097】

第二の目的：1)さまざまな時点で応答を誘導することにおけるHuZAFの有効性を評価すること

2)さまざまな時点で寛解を誘導することにおけるHuZAFの有効性を評価すること

3)疾患の臨床及び炎症性計測(CDEIS、CDAI、CRP)についてのHuZAFの効果を評価すること

4)軽い～重篤なCDを有する患者におけるHuZAFの薬物動態(PK)を評価すること

5)HuZAFを受ける患者における抗-抗体(抗-Ab)形成の発生を評価すること

6)薬力(PD)マーカー([IP-10及びMIGの如き]IFN-誘導可能ケモカイン/サイトカイン及びCXCR3+リンパ球)についてのHuZAFの効果を評価すること

有効性計測：1)28日目に臨床応答を経験する患者の割合、ここで、臨床応答は基礎からのCDAIスコアの100ポイントの減少として定義される

2)28日目に臨床寛解を経験する患者の割合、ここで、臨床寛解はCDAIスコア150として定義される

3)28日目に加えて、時点(14、42、56、84、及び112日目)での臨床応答及び寛解率

4)臨床応答の期間、ここで臨床応答の期間は、CDAIスコアが基礎から100ポイント以上改善する及び後に基礎の50ポイント以内に悪化する来診により範囲を定められる

【0098】

安全性計測：1)日和見性感染及び悪性腫瘍を含む、悪い事件(AE)及び重篤な悪い事

件 (S A E)

2) 抗 - A b 形成の発生

3) 身体検査所見、生命徴候、及び研究値における変化

【 0 0 9 9 】

薬力計測：内視鏡検査を選択された場所で行いうる。C D E I S スコアをC Dの内視鏡の改善を評価するために使用する。探査P Dマーカーを選択された場所で評価する。血清中の(I P - 1 0 及びM I Gの如き) I F N - - 誘導可能ケモカイン/サイトカイン及び末梢血中のC X C R 3 + リンパ球の分析を行う。

薬物動態計測：血液サンプルを選択された場所でP K分析のために患者から集める。

抗 - A b 評価：血液サンプルを抗 - A b 値の計測のために全ての患者から集める。

10

本発明は現在好ましい態様について示されているが、さまざまな改変が本発明の精神から離れることなくなされうることが理解されるべきである。

【 0 1 0 0 】

全ての出版物、特許、特許出願、及びウェブサイトは、それぞれ個々の特許、特許出願又はウェブサイトがそれらを全体として援用されると特に及び個々に示されるのと同程度に、それらを全体として本明細書中に援用する。

【 0 1 0 1 】

【表 2】

05882.0118.00PC00

表 1
クローン病活性指数 (CAI)

疾患活性指数	合計	×係数	小計	
<u>液又は軟便の合計数</u>				
事前7日間、又はストーマ患者について は空になったバッグの合計数：	_____	× 2	= _____	10
<u>腹痛／けいれん等級の合計</u> (事前7日間の合計)：				
0 = なし 2 = 中 1 = 弱 3 = 強	_____	× 5	= _____	
<u>概して健康</u> (事前7日間の合計)：				
0 = 概して良好 3 = かなりよくない 1 = 中以下 4 = ひどく悪い 2 = あまりよくない	_____	× 7	= _____	20
<u>現在クローン病である及びクローン病に 関係すると推定されるカテゴリー：</u>				
0 = いいえ； 1 = はい				
<input type="checkbox"/> = 関節炎／関節痛	_____	× 20	= _____	
<input type="checkbox"/> = 虹彩炎／ブドウ膜炎	_____	× 20	= _____	
<input type="checkbox"/> = 結節性紅斑／壊疽性膿皮症／ アフタ性口内炎	_____	× 20	= _____	
<input type="checkbox"/> = 肛門裂傷、フィステル、膿瘍	_____	× 20	= _____	30
<input type="checkbox"/> その他のフィステル	_____	× 20	= _____	
<input type="checkbox"/> 事前7日間37.8℃超の熱	_____			

【 0 1 0 2 】

【表3】

05882.0118.00PC00

事前7日間に患者は少なくとも1回抗一下痢/Aヘン剤治療を受けた： _____ × 30 = _____

0=いいえ 1=はい

腹部塊： _____ × 10 = _____ 10
0=なし 2=疑わしい 5=確実

ヘマトクリット： _____ × 6 = _____
男性：(47-Hct)=SUM (徴候を加算又は減算する)

女性：(42-Hct)=SUM
 $\frac{(\text{標準体重}) - (\text{実体重}) \times 100}{\text{標準体重}}$ _____ × 1 = _____

(徴候を加算又は減算する、少数点3けたに概算する)
合計= _____
(整数に概算する)

20

【0103】

【表4】

05882.0118.00PC00

表2

乾癬面積及び重度指数(PASI)

A. 解剖学的部位 30

患者のPASIスコアを計算するために、以下の4つの解剖学的部位を評価する：

- ・ 頭 (h)
- ・ 上肢 (u)
- ・ 体幹 (t)
- ・ 下肢 (l)

これらの部位は、それぞれ、体表面積 (BSA) の10, 20, 30、及び40%に相当する

B. PASIスコアの計算

PASIスコアは以下の式を用いて計算される：

$$\text{PASI} = 0.1 (E_h + I_h + D_h) A_h + 0.2 (E_u + I_u + D_u) A_u + 0.3 (E_t + I_t + D_t) A_t + 0.4 (E_l + I_l + D_l) A_l,$$

40

式中、E=紅斑、I=硬化、D=落屑、そしてA=面積

E、I、及びDは、5点スケールにしたがって評価される：

- 0=徴候なし
- 1=僅か

50

【 0 1 0 4 】

【 表 5 】

05882.0118.00PC00

2 = 中
3 = 顕著
4 = かなり顕著

“A” は所定部位内の病変の程度に基づき数値を割り当てられる：

10

1 = <10%
2 = 10 to 29%
3 = 30 to 49%
4 = 50 to 69%
5 = 70 to 89%
6 = 90 to 100%

PASIは、0.0から72.0まで0.1単位ずつ変化する。最高スコアは、最も重度の完全な紅皮症を表す。

20

【 0 1 0 5 】

【表 6】

05882.0118.00PC00

表 3
クローン病の内視鏡重度指数 (CDEIS)

内視鏡発見について、分節データを以下の5セグメントについて採取する：
直腸、S状及び左結腸、横行結腸、右結腸（及び盲腸）、及び回腸。
以下をセグメント毎に採取する：

10

1) 基本粘膜病変の性質

病変	定義又は明細
1 = 偽ポリープ	
2 = 治癒した潰瘍	「すりガラス」外観の白っぽい領域
3 = 明らかな紅斑（プラーク、バンド、又は広汎性）	僅か又は中程度の紅斑は無視する
4 = 明らかに隆起した粘膜	僅か又は中程度の隆起は無視する
5 = アфта様潰瘍	小さな（2～3mm）、隆起又は平らな赤い病変であって白い中心をもつものとして定義される
6 = 表面の又は浅い潰瘍	アфта様又は深いもののいずれでもない潰瘍として定義される
7 = 深い潰瘍	明らかに深い潰瘍だけをこれとして記録する
8 = 非潰瘍性狭窄	成人内視鏡を通過させることが不可能又は困難である場合
9 = 潰瘍性狭窄	成人内視鏡を通過させることが不可能又は困難である場合

20

2) 上に列記した9つの病変のいずれか、(A)及び潰瘍だけ(B)（病変番号5, 6, 7, 及び9が含まれる）を考慮した場合の当該疾患に関係する表面のパーセンテージ。これは、2つの、10cmの直線アナログ・スケール上に十字を置くことにより行う。

30

【0106】

【表 7】

05882.0118.00PC00

クローン病内視鏡重度指数 (CDEIS) - 続き

CDEIS					
結腸鏡検査年月日 (D-M-Y) : 実施しなかった場合、コメント頁に理由を記録する 適用したものを全てをチェックする。但し、セグメント当り、選択0は選択1~9と組合せることはできない。 病変の説明については54頁を参照のこと					
	直腸	S字及び左結腸	横行結腸	右結腸及び盲腸	回腸
評価せず (1のみチェック)	理由： <input type="checkbox"/> 技術的に不能 <input type="checkbox"/> 患者、不寛容	理由： <input type="checkbox"/> 技術的に不能 <input type="checkbox"/> 患者、不寛容	理由： <input type="checkbox"/> 技術的に不能 <input type="checkbox"/> 患者、不寛容	理由： <input type="checkbox"/> 技術的に不能 <input type="checkbox"/> 患者、不寛容	理由： <input type="checkbox"/> 技術的に不能 <input type="checkbox"/> 患者、不寛容
0 = 異常なし					
1 = 偽ポリープ					
2 = 治癒した潰瘍					
3 = 明らかな紅斑 (プラーク、バンド、広汎性)					
4 = 明らかに隆起した粘膜					
5 = アфта様潰瘍					
6 = 表面の又は浅い潰瘍					
7 = 深い潰瘍					
8 = 非潰瘍性狭窄					

10

20

30

【 0 1 0 7 】

【表 8】

05882.0118.00PC00

9 = 潰瘍性狭窄					
関係セグメント% (全病変)					
関係セグメント% (全潰瘍)					

10

クローン病内視鏡重度指数 (GDEIS) - 続き

上記バー上に十字を置くことにより示す。上記病変のいずれか (A) を考慮して上記病変に、及び潰瘍のみ (B) に、関係する表面上のパーセンテージ

セグメント		0%	100%
直腸	病変	A	
	潰瘍	B	
S字及び左結腸	病変	A	
	潰瘍	B	
右結腸及び盲腸	病変	A	
	潰瘍	B	
回腸	病変	A	
	潰瘍	B	

結腸鏡検査を実施した評価者の署名 :

20

30

05882.0118.00PC00

表 5. PASIスコアの概要
HuZAFを受けた患者 (N=16)

Total		0.1 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	10.0 mg/kg
N=16 (100%)		n=4 (25%)	n=4 (25%)	n=4 (25%)	n=4 (25%)
Baseline					
PASI Scores					
16	N	4	4	4	4
13.0 (6.5)	Mean (SD)	18.0 (8.4)	9.0 (4.8)	9.6 (3.8)	15.4 (5.1)
11.0	Median	17.0	8.3	8.0	16.7
4.3, 27.6)	(Min, Max)	(10.5, 27.6)	(4.3, 15.0)	(7.0, 15.3)	(8.5, 19.5)
Visit 6 (D15)					
PASI Scores					
16	N	4	4	4	4
10.8 (6.8)	Mean (SD)	17.2 (8.2)	8.6 (4.7)	5.7 (1.6)	11.6 (6.2)
9.9	Median	15.4	8.1	5.9	11.1
3.6, 27.6)	(Min, Max)	(10.5, 27.6)	(3.7, 14.4)	(3.6, 7.4)	(4.7, 19.5)
% Change from Baseline					
1 (6.3%)	>= 50% Imp	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)
1 (6.3%)	>= 75% Imp	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)
16	N	4	4	4	4
17.1 (21.9)	Mean (SD)	-4.3 (5.4)	-5.4 (6.0)	-31.9 (30.7)	-26.8 (23.8)
-8.7	Median	-3.1	-3.9	-22.3	-29.2
(-76.5, 0.0)	(Min, Max)	(-11.1, 0.0)	(-14.0, 0.0)	(-76.5, -6.3)	(-48.9, 0.0)
Visit 7 (D29)					

05882.0118.00PC00

FASI Scores		N	3	4	4	4
15						
	Mean (SD)		12.3 (4.1)	8.3 (4.5)	6.6 (1.6)	11.3 (5.6)
9.4 (4.4)	Median		14.0	6.7	6.3	9.5
7.6	(Min, Max)		(7.6, 15.3)	(4.9, 14.8)	(5.1, 8.5)	(6.8, 19.5)
4.9, 19.5)						
% Change from Baseline						
1 (6.3%)	>= 50% Imp		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)
0 (0.0%)	>= 75% Imp		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
15	N		3	4	4	4
15.7 (29.6)	Mean (SD)		-8.5 (47.0)	-4.6 (19.0)	-21.9 (37.3)	-26.1 (21.1)
20.0	Median		-33.3	-0.7	-21.1	-27.8
(-66.7, 45.7)	(Min, Max)		(-37.8, 45.7)	(-31.1, 14.0)	(-66.7, 21.4)	(-48.9, 0.0)

Visit 8 (D57)

FASI Scores		N	2	4	3	2
11						
	Mean (SD)		15.2 (3.6)	8.9 (3.4)	6.9 (1.8)	14.8 (15.1)
10.5 (6.4)	Median		15.2	7.6	7.3	14.8
8.2	(Min, Max)		(12.6, 17.7)	(6.6, 13.8)	(4.9, 8.4)	(4.1, 25.5)
4.1, 25.5)						
% Change from Baseline						
1 (6.3%)	>= 50% Imp		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)
0 (0.0%)	>= 75% Imp		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
11	N		2	4	3	2
7.1 (39.2)	Mean (SD)		39.5 (41.0)	11.8 (40.5)	-9.0 (29.8)	-10.5 (58.4)

05882.0118.00PC00

10.5	Median	39.5	14.3	-7.6	-10.5
(-51.8, 68.6)	(Min, Max)	(10.5, 68.6)	(-34.9, 53.5)	(-39.5, 20.0)	(-51.8, 30.8)
Visit 9 (D85)					
9	PASI Scores	N	1	3	2
10.2 (9.5)	Mean (SD)	6.0 (--)	9.2 (5.8)	6.4 (0.9)	19.6 (20.3)
6.0	Median	6.0	5.9	6.7	19.6
5.2, 33.9)	(Min, Max)	(6.0, 6.0)	(5.8, 15.9)	(5.3, 7.1)	(5.2, 33.9)
% Change from Baseline					
0 (0.0%)	>= 50% Imp	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
0 (0.0%)	>= 75% Imp	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
9	N	1	3	3	2
11.2 (70.5)	Mean (SD)	-42.9 (--)	52.3 (106)	-16.1 (18.0)	17.5 (79.7)
15.2	Median	-42.9	37.2	-15.2	17.5
(-45.3, 165.0)	(Min, Max)	(-42.9, -42.9)	(-45.3, 165.0)	(-34.6, 1.4)	(-38.8, 73.8)
End of Double-Blind Treatment And F/U Period*					
16	PASI Scores	N	4	4	4
11.9 (8.3)	Mean (SD)	15.1 (9.1)	10.4 (5.3)	6.5 (0.8)	15.7 (12.7)
8.3	Median	13.3	9.9	6.8	11.8
5.2, 33.9)	(Min, Max)	(6.0, 27.6)	(5.8, 15.9)	(5.3, 7.1)	(5.2, 33.9)
% Change from					

【表 1 2】

05882.0118.00PC00

Baseline	
1 (6.3%)	>= 50% Imp 0 (0.0%) 0 (0.0%) 1 (25.0%) 0 (0.0%)
0 (0.0%)	>= 75% Imp 0 (0.0%) 0 (0.0%) 0 (0.0%) 0 (0.0%)
16	N 4 4 4 4
-3.1 (56.1)	Mean (SD) -17.5 (26.7) 37.2 (91.6) -25.8 (24.3) -6.3 (53.8)
19.8	Median -18.9 14.6 -24.9 -30.0
(-54.9, 165.0)	(Min, Max) (-42.9, 10.5) (-45.3, 165.0) (-54.9, 1.4) (-38.8, 73.8)

Note: Data collected after prohibited medication or in open label phase are excluded
 % Change from baseline = 100*(PASI score - baseline score)/(baseline score),
 negative values indicate improvement
 * = Last observation carried forward for patients who terminated early.

10

20

30

【配列表】

2005529152000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/15874

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
IPC(7) : A61K 38/21, 39/395; C07K 16/00 US CL : 424/85.5, 158.1; 530/387.9	
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) U.S. : 424/85.5, 158.1; 530/387.9	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN, EAST; search terms interferon gamma, Crohn's disease, psoriasis	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
X, F	US 6,353,661 B1 (ASHKENAZI et al.) 06 May 2003 (06.05.2003), column 4, lines 27-37, column 47, lines 42-67, column 28, lines 1-45.
X	US 6,350,860 B1 (BOYSE et al.) 26 February 2002 (26.02.2002), column 7, lines 45-67, column 8, lines 1-67, column 9, lines 1-16, column 18, lines 32-67, column 19, lines 1-28.
	Relevant to claim No. 1-8, 10-33 34-41, 43-52
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.	
* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 15 September 2003 (15.09.2003)	Date of mailing of the international search report 30 OCT 2003
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer <i>Valerie Bell-Harris</i> Telephone No. 703-308-0196

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 7/06	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 21/04	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 29/00	1 0 1
	A 6 1 P 37/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 エールハルト, ロルフ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 1 3 1, サンフランシスコ, サンチェス ストリート 1 6 7 6

(72)発明者 リービット, ダン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 1 1 8, サンフランシスコ, パーカー アベニュー 5 0

(72)発明者 ラユグ, ベス

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 1 2 2, サンフランシスコ, オルテガ ストリート 2 8 2 4

(72)発明者 オニール, ダン

アメリカ合衆国, ペンシルベニア 1 8 9 2 5, ファーロング, デューク ドライブ 2 7 8 8

(72)発明者 ウェーデル, ナンシー

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 6 1 0, オークランド, ジーン ストリート 4 8 6

(72)発明者 オストベルイ, ラルス

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 2 2, ロスアルトス, トミー リー ストリート 6 4 5

F ターム(参考) 4C085 AA13 AA14 BB17 CC02 CC05 DD22 DD32 DD33 DD34 DD35

EE01 GG02