

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6211513号
(P6211513)

(45) 発行日 平成29年10月11日(2017.10.11)

(24) 登録日 平成29年9月22日(2017.9.22)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Z N A F
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Z M D U
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
G O 1 N 33/564 (2006.01)	A 6 1 P 29/00

請求項の数 12 (全 142 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-508569 (P2014-508569)	(73) 特許権者 509012625 ジェネンテック, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
(86) (22) 出願日 平成24年4月26日 (2012.4.26)	(74) 代理人 100109726 弁理士 園田 吉隆
(65) 公表番号 特表2014-519487 (P2014-519487A)	(74) 代理人 100101199 弁理士 小林 義教
(43) 公表日 平成26年8月14日 (2014.8.14)	(72) 発明者 モリモト, アリッサ, エム. アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80-4990, サウス サン フランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号 PCT/US2012/035313	
(87) 国際公開番号 W02012/149228	
(87) 国際公開日 平成24年11月1日 (2012.11.1)	
審査請求日 平成27年4月24日 (2015.4.24)	
(31) 優先権主張番号 61/479,314	
(32) 優先日 平成23年4月26日 (2011.4.26)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	
(31) 優先権主張番号 61/582,179	
(32) 優先日 平成23年12月30日 (2011.12.30)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自己免疫疾患の治療のための組成物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ループスと診断されており、ISM¹°であると決定されているか又はISM¹°であることに基づいた治療に選択されている患者に有効量の抗インターフェロンタイプI抗体を投与することを含む、患者におけるループスを治療する方法における使用のための抗インターフェロンタイプI抗体を含む医薬であって、

ISM¹°が、患者からの血液サンプルにおけるインターフェロン応答遺伝子(IRGs)のmRNA発現レベルを測定することによって決定され、

IRGsが、EPSTI1、HERC5、及びTYKI(CMPK2)であり、

IRGsのmRNA発現レベルが、

(a) 健常人のIRGsの発現レベルの平均値の1.5倍未満である場合、又は

(b) 健常人における同じIRGsの発現レベルの平均値に対して2標準偏差未満である場合、患者がISM¹°であると決定され、かつ

—又は複数のIRGsのmRNA発現レベルがハウスキーピング遺伝子のmRNA発現レベルに対して正規化されている、医薬。

【請求項2】

ハウスキーピング遺伝子がトランスフェリン受容体(TFRC)である、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

IRGsが、CHMP5、CIG5、GIP2、IFI44、IFI44L、IFIT

1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、XIAP、ZBP1、IFI27、SIGLEC1、DNAPT6、USP18、IF16、HSXIAPAF1、及びLAMP3から成る群から選択される一又は複数の遺伝子を更に含む、請求項1又は2に記載の医薬。

【請求項4】

IRGsが、CHMP5、CIG5、GIP2、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、XIAP、及びZBP1から成る群から選択される一又は複数の遺伝子を更に含む、請求項1又は2に記載の医薬。

10

【請求項5】

患者が、全身性エリテマトーデス(SLE)、中程度～重度の活性ループス、中程度～重度の活性SLE、ループス腎炎、クラスIII-Vループス腎炎、又は小児ループスを有する、請求項1～4の何れか一項に記載の医薬。

【請求項6】

抗インターフェロンタイプI抗体が、インターフェロン α 、インターフェロン β 、インターフェロン γ 、及びそれらの組合せから成る群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する、請求項1～5の何れか一項に記載の医薬。

【請求項7】

抗体が、アミノ酸配列RASQSVSTSSYSYMH(配列番号:1)を含んでなるHVR-L1、アミノ酸配列YASNLES(配列番号:2)を含んでなるHVR-L2、及びアミノ酸配列QHSWGIPRTF(配列番号:3)を含んでなるHVR-L3を含んでなる軽鎖；及びアミノ酸配列GYTFTEYIIH(配列番号:4)を含んでなるHVR-H1、アミノ酸配列SINPDYDITNYNQRFKG(配列番号:5)を含んでなるHVR-H2、及びアミノ酸配列WISDFFDY(配列番号:6)を含んでなるHVR-H3を含んでなる重鎖を含むか；抗体が、配列番号:7のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の重鎖可変領域配列；及び配列番号:8のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の軽鎖可変領域配列を含むか；抗体が、配列番号:7のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；及び配列番号:8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むか；又は抗体が、CAS登録番号948570-30-7を有するロンタリズマブである、請求項6に記載の医薬。

20

30

【請求項8】

患者からの血液サンプル中におけるIRGステータスを決定することを含む、抗インターフェロンタイプI抗体の治療から利益を受けうるISM¹°であるループス患者を同定、又はISM¹°であることに基づき抗インターフェロンタイプI抗体の治療に対するループス患者の反応性を予測する方法のためのキットであって、

ISM¹°である患者が抗インターフェロンタイプI抗体の治療から利益を受けうる患者、又は抗インターフェロンタイプI抗体の治療に応答する見込みがある患者、として同定され、

40

キットが、患者からの血液サンプルにおけるインターフェロン応答遺伝子(IRGs)のmRNA発現レベルを測定することによってISM¹°を決定するための少なくとも1の試薬を含み、

IRGsが、EPSTI1、HERC5、及びTYKI(CMPK2)であり、
IRGsのmRNA発現レベルが、

(a) 健常人のIRGsの発現レベルの平均値の1.5倍未満である場合、又は

(b) 健常人における同じIRGsの発現レベルの平均値に対して2標準偏差未満である場合、患者がISM¹°であると決定され、

一又は複数のIRGsのmRNA発現レベルがハウスキーピング遺伝子のmRNA発現レベルに対して正規化されている、キット。

50

【請求項 9】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の患者からの血液サンプル中における一又は複数のインターフェロン応答遺伝子 (IRGs) の mRNA 発現レベルを測定することによって ISM¹ を決定するための少なくとも 1 の試薬を含む、請求項 8 に記載のキット。

【請求項 10】

ループス患者から血液サンプルを採取するためのバイアル、及びループス患者が ISM¹ であるかを決定するための指示書を含んでなる、抗インターフェロンタイプ I 抗体の治療から利益を受けうる ISM¹ であるループス患者を同定するための、IRGs の発現レベルを検出するための少なくとも 1 の試薬を含むキットであって、

IRGs の mRNA 発現レベルが、

(a) 健常人の IRGs の発現レベルの平均値の 1.5 倍未満である場合、又は
(b) 健常人における同じ IRGs の発現レベルの平均値に対して 2 標準偏差未満である場合、患者が ISM¹ であると決定され、

IRGs が、EPSTI1、HERC5、及びTYKI (CMPK2) であり、

一又は複数の IRGs の mRNA 発現レベルがハウスキーピング遺伝子の mRNA 発現レベルに対して正規化されている、キット。

10

【請求項 11】

ループス患者からの血液サンプル中における EPSTI1、HERC5、及びTYKI (CMPK2) である インターフェロン応答遺伝子 (IRGs) の発現レベルを検出するための試薬、及び、ループス患者からの血液サンプル中における IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、及びOAS3 から成る群から選択される 少なくとも一つの遺伝子を含む IRGs の発現レベルを検出するための試薬、及びループス患者が ISM¹ であるかを決定するための指示書を含んでなる、抗インターフェロンタイプ I 抗体の治療から利益を受けうる ISM¹ であるループス患者を同定するためのキットであって、

IRGs の mRNA 発現レベルが、

(a) 健常人の IRGs の発現レベルの平均値の 1.5 倍未満である場合、又は
(b) 健常人における同じ IRGs の発現レベルの平均値に対して 2 標準偏差未満である場合、患者が ISM¹ であると決定され、

一又は複数の IRGs の mRNA 発現レベルがハウスキーピング遺伝子の mRNA 発現レベルに対して正規化されている、キット。

20

30

【請求項 12】

キットが、抗インターフェロンタイプ I 抗体をさらに含み、そして、指示書が、ループス患者が ISM¹ であると決定される場合に、抗インターフェロンタイプ I 抗体を投与するための指示をさらに含む、請求項 10 又は 11 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

この出願は、2011年4月26日に提出された米国仮出願第 61/479,314 号及び 2011年12月30日に提出された同第 61/582,179 号の優先権を主張するものであり、その全体を出典明記によってここに援用する。

40

【0002】

(発明の分野)

発明は、インターフェロン阻害剤(例えば、抗タイプ I インターフェロン抗体)による様々な自己免疫疾患(例えばループス)の治療のための方法及び組成物を含む。

【背景技術】

【0003】

自己免疫性疾患、例えば全身性エリテマトーデス (SLE)、重症筋無力症 (MG) および特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は、依然としてとりわけ重大な臨床的疾患であ

50

る。その名の通り、自己免疫性疾患は、身体自身の免疫系による破壊をもたらす。病理学的メカニズムが自己免疫性疾患の個々の種類で異なるが、ある一般的なメカニズムに、自己核又は細胞性抗原に対して患者の血清中に存在する特定の抗体（本明細書において、自己反応性抗体又は自己抗体と称される）の結合が関与する。

狼瘡は、結合組織を攻撃する抗体を伴っている自己免疫性疾患である。この疾患は、1,000,000人近くのアメリカ人、主に20~40歳の女性に起こると算定される。狼瘡の主な型は全身性のもの（全身性エリテマトーデス；SLE）である。SLEは、抗核抗体の産生、循環免疫複合体および補体系の活性化と関係している。SLEは、20~60歳の女性の700人におよそ1人に発病する。SLEは何れかの臓器系に作用し、重症組織損傷を引き起こしうる。異なる特性の数多くの自己抗体がSLEに存在する。SLE患者は、抗DNA、抗Ro、抗La、抗Sm、抗RNP、および抗血小板特異性を有し、疾患の臨床徴候、例えば糸球体腎炎、関節炎、漿膜炎、新生児の完全な心臓ブロックおよび血液学的な異常を惹起しうる自己抗体を産生することが多い。これらの自己抗体は、おそらく中枢神経系障害にも関連がある。Arbuckle等は、SLEの臨床発症前の自己抗体の発達を記述する（Arbuckle等 N. Engl. J. Med. 349(16): 1526-1533 (2003)）。

10

【0004】

皮膚および関節から肺、心臓および腎臓（初めに懸念される腎疾患を有する）を含む臓器へと障害が進行するので、無治療の狼瘡は致命的となりうる。狼瘡は主に、ほとんどないしは全く疾患徴候がない期間を挟んで再燃する。

尿中のタンパク尿の量で測定される腎臓損傷は、SLEの病原性と関係する損傷の最も急性のものうちの1つであって、死亡率および疾患の罹患率の少なくとも50%を占める。

20

二本鎖で天然のDNAと免疫反応する抗体の存在は、SLEの診断用マーカーとして用いられる。

現在のところ、SLEと診断された患者のための治癒的な治療が実際にはない。実用的な見地から、医師は一般に多くの強力な免疫抑制剤、例として、高用量副腎皮質ステロイド、例えばプレドニゾン、又はアザチオプリンないしはシクロホスファミドを使用する。これらは再燃の期間に投与されるが、また、常習的に再燃する人々のために持続的に与えられることもある。症状を緩和して生存を延ばす効果的な治療によってさえ、これらの薬剤の多くは、治療される患者に潜在的に有害な副作用がある。さらに、これらの免疫抑制剤は、まさに自己反応性抗DNA抗体でないすべての抗体を産生するヒトの能力を妨げる。また、免疫抑制剤により他の潜在的病原体に対する身体の防御を弱めるので、患者を感染および他の潜在的に致命的な疾患（例えば癌）に極めてかかりやすくなる。場合によっては、継続した低レベルの疾患徴候に合わせた現在の治療様式の副作用によって、重大な機能障害および早死を引き起こしうる。最近の治療的投薬計画には、シクロホスファミド、メトトレキセート、抗マラリア剤、ホルモン治療（例えば、DHEA）、抗ホルモン療法（例えば、抗プロラクチン薬剤プロモクリプチン）が含まれる。

30

【0005】

また、抗体を伴うSLEの治療方法も記述する。Diamond等（米国特許第4,690,905号）の方法は、抗DNA抗体に対するモノクローナル抗体（抗イディオタイプ抗体としてその文献中で称されるモノクローナル抗体）を生成することと、次いでこれらの抗イディオタイプ抗体を用いて患者のシステムから病原性抗DNA抗体を取り除くことから成る。しかしながら、治療のために大量の血液を除去することは、危険で複雑な方法でありうる。米国特許第6,726,909号は、患者に投与される抗体組成物が精製した抗DNA抗イディオタイプ抗体を含み、投与に注射ないしは他の投与様式が必要であることを開示する。

40

また、高用量静脈内免疫グロブリン（IVIg）注入は、特定の自己免疫性疾患を治療する際に用いられている。現在まで、IVIgを用いたSLEの治療により、ループス腎炎の解消（Akashi等, J. Rheumatology 17:375-379 (1990)）と、2、3例に存在するタンパク尿症および腎臓損傷の悪化（Jordan等, Clin. Immunol. Immunopathol. 53: S164-16

50

と比較して低いISMを有する。幾つかの実施態様では、ISMは、CMPK2、EPST1、HERC5、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを決定することによって決定される。幾つかの実施態様では、ISMは、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、方法は、被験体に第二医薬を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二医薬は、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、抗マラリア薬、スタチン、及びその組合せから選択される。

【0010】

発明の更なる実施態様は、インターフェロントype I抗体による治療から利益を受けうるループス患者を同定する方法であって、患者のENAステータスを決定することを含んでなり、ENA-のENAステータスを有すると決定された患者がインターフェロントype I抗体による治療から利益を受けうる患者として同定される方法が提供される。幾つかの実施態様では、抗体は：インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン及びその組合せからなる群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、及びインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロン又はインターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロン又はインターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロン又はインターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はロントリズマブである。幾つかの実施態様では、患者のENAステータスは患者からのサンプルにおける自己抗体を検出することによって決定され、自己抗体は抗Ro、抗La、抗SM、抗RNP、及びその組合せから選択される。幾つかの実施態様では、サンプルは、全血、血液由来細胞、血漿、血清、及びその組合せから選択される。幾つかの実施態様では、方法は、患者に有効量のインターフェロントype I抗体投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、抗体は静脈内に投与される。幾つかの実施態様では、抗体皮下に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は少なくとも24週間投与される。幾つかの実施態様では、患者は、健常人のISM以上のベースラインインターフェロンシグナチャメトリック(ISM)を有する。幾つかの実施態様では、患者は、抗体の投与後に、患者のベースラインISMと比較して低いISMを有する。幾つかの実施態様では、ISMは、CMPK2、EPST1、HERC5、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを決定することによって決定される。幾つかの実施態様では、ISMは、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、方法は、被験体に第二医薬を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二医薬は、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、抗マラリア薬、スタチン、及びその組合せから選択される。

【0011】

10

20

30

40

50

発明の別の態様では、ループスの治療の治療効果を最適にする方法であって、ループス患者の E N A ステータスを決定することを含んでなり、E N A - の E N A ステータスを有すると決定された患者がインターフェロンタイプ I 抗体による治療からの利益の可能性の増大を有する方法が提供される。幾つかの実施態様では、抗体は：インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン 及びその組合せからなる群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、及びインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン 又はインターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン 又はインターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン 又はインターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はロントリズマブである。幾つかの実施態様では、患者の E N A ステータスは患者からのサンプルにおける自己抗体を検出することによって決定され、自己抗体は抗 R o、抗 L a、抗 S M、抗 R N P、及びその組合せから選択される。幾つかの実施態様では、サンプルは、全血、血液由来細胞、血漿、血清、及びその組合せから選択される。幾つかの実施態様では、方法は、患者に有効量のインターフェロンタイプ I 抗体投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、抗体は静脈内に投与される。幾つかの実施態様では、抗体皮下に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は少なくとも 2 4 週間投与される。幾つかの実施態様では、患者は、健常人の I S M 以上のベースラインインターフェロンシグナチャメトリック (I S M) を有する。幾つかの実施態様では、患者は、抗体の投与後に、患者のベースライン I S M と比較して低い I S M を有する。幾つかの実施態様では、I S M は、C M P K 2、E P S T 1、H E R C 5、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを決定することによって決定される。幾つかの実施態様では、I S M は、I F I 2 7、I F I 4 4、I F I T 1、M X 1、O A S 1、O A S 2、O A S 3、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、方法は、被験体に第二医薬を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二医薬は、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬 (N S A I D)、抗マラリア薬、スタチン、及びその組合せから選択される。

【 0 0 1 2 】

発明のさらに別の実施態様では、インターフェロンタイプ I 抗体による治療に対するループス患者の応答性を予測する方法であって、患者の E N A ステータスを決定することを含んでなり、E N A - の E N A ステータスを有すると決定された患者が、インターフェロンタイプ I 抗体による治療に応答性でありそうである患者として同定される方法が提供される。幾つかの実施態様では、抗体は：インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン 及びその組合せからなる群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体は

10

20

30

40

50

インターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン 又はインターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン 又はインターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はロントリズマブである。幾つかの実施態様では、患者の E N A ステータスは患者からのサンプルにおける自己抗体を検出することによって決定され、自己抗体は抗 R o、抗 L a、抗 S M、抗 R N P、及びその組合せから選択される。幾つかの実施態様では、サンプルは、全血、血液由来細胞、血漿、血清、及びその組合せから選択される。幾つかの実施態様では、方法は、患者に有効量のインターフェロンタイプ I 抗体を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、抗体は静脈内に投与される。幾つかの実施態様では、抗体皮下に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は少なくとも 2 4 週間投与される。幾つかの実施態様では、患者は、健常人の I S M 以上のベースラインインターフェロンシグナチャメトリック (I S M) を有する。幾つかの実施態様では、患者は、抗体の投与後に、患者のベースライン I S M と比較して低い I S M を有する。幾つかの実施態様では、I S M は、C M P K 2、E P S T 1、H E R C 5、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを決定することによって決定される。幾つかの実施態様では、I S M は、I F I 2 7、I F I 4 4、I F I T 1、M X 1、O A S 1、O A S 2、O A S 3、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、方法は、被験体に第二医薬を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二医薬は、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬 (N S A I D)、抗マラリア薬、スタチン、及びその組合せから選択される。

【 0 0 1 4 】

従って、発明の一実施態様は、患者における自己免疫疾患 (例えばループス) を治療する方法であって、自己免疫疾患と診断された患者に有効量のインターフェロンタイプ I 抗体を投与することを含んでなり、患者が低 (例えば 2 0 0 I U) の抗 d s D N A 抗体ステータスを有する方法が提供される。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン 及びその組合せからなる群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン、インターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン 又はインターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン 又はインターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はロントリズマブである。幾つかの実施態様では、患者の抗 d s D N A 抗体ステータスは、イムノアッセイによって患者からのサンプルにおける自己抗体を検出することによって決定される。幾つかの実施態様では、サンプルは全血、血液由来細胞、血漿、血清、及びその組合せから選択される。幾つかの実施態様では、静脈内に投与される。幾つかの実施態様では、ループスは全身性エリテマトーデスである。幾つかの実施態様では、患者は、健常人の I S M 以上であるベースラインインターフェロンシグナチャメトリック (I S M) を有する。幾つか

10

20

30

40

50

の実施態様では、患者は、抗体の投与後に、患者のベースラインISMと比較して低いISMを有する。幾つかの実施態様では、ISMは、CMPK2、EPST1、HERC5、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、ISMは、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、インターフェロン阻害剤による治療より前に、患者のIRGステータスが決定されている。一実施態様では、Enlarged ISM、Enlarged ISM-A、24-遺伝子ISM又は3-遺伝子ISMのIRGの何れか一つ又は組合せ又は全てが、IRGステータスを評価するために使用される。幾つかの実施態様では、インターフェロン阻害剤による治療より前に、患者は抗dsDNA抗体低ステータス及びISM¹であるIRGステータスを有する。幾つかの実施態様では、インターフェロン阻害剤による治療より前に、患者は抗dsDNA抗体低ステータス及びISM^{hi}であるIRGステータスを有する。幾つかの実施態様では、方法は被験体に第二医薬を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二医薬は副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、抗マラリア薬、スタチン、及びその組合せから選択される。

【0015】

発明の更なる実施態様は、インターフェロンタイプI抗体による治療から利益を受けうる自己免疫疾患患者(例えばループス患者)を同定する方法であって、患者の抗dsDNA抗体ステータスを決定することを含んでなり、低(例えば200IU)の抗dsDNA抗体ステータスを有すると決定される患者がインターフェロンタイプI抗体による治療から利益を受けうる患者として同定される方法が提供される。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン_α、インターフェロン_β、インターフェロン_γ、インターフェロン_δ及びその組合せからなる群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン_αに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン_βに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン_γに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン_δに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン_α、インターフェロン_β、インターフェロン_γ及びインターフェロン_δに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン_α、インターフェロン_β及びインターフェロン_γに特異的に結合するが、インターフェロン_δには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン_α、インターフェロン_β及びインターフェロン_γに特異的に結合するが、インターフェロン_δには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン_α、インターフェロン_β及びインターフェロン_γに特異的に結合するが、インターフェロン_δ又はインターフェロン_εには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン_α及びインターフェロン_βに特異的に結合するが、インターフェロン_γ又はインターフェロン_δには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン_α及びインターフェロン_βに特異的に結合するが、インターフェロン_γ又はインターフェロン_δには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はロリチンである。幾つかの実施態様では、患者の抗dsDNA抗体ステータスは、免疫アッセイによって患者からのサンプルにおける自己抗体を検出することによって決定される。幾つかの実施態様では、サンプルは全血、血液由来細胞、血漿、血清、及びその組合せから選択される。幾つかの実施態様では、方法は、有効量のインターフェロンタイプI抗体を患者に投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、静脈内に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は皮下に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は少なくとも24週間投与される。幾つかの実施態様では、患者は、健常人のISM以上であるベースラインインターフェロンシグナチャメトリック(ISM)を有する。幾つかの実施態様では、患者は、抗体の投与後に、患者のベースラインISMと比較して低いISMを有する。幾つかの実施態様では、ISMは、CMPK2、EPST1、HERC5

10

20

30

40

50

実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン、インターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロン又はインターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロン又はインターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、方法は、有効量のインターフェロンタイプI抗体を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、静脈内に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は皮下に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は少なくとも24週間投与される。幾つかの実施態様では、患者は、健常人のISM以上であるベースラインインターフェロンシグナチャメトリック(ISM)を有する。幾つかの実施態様では、患者は、抗体の投与後に、患者のベースラインISMと比較して低いISMを有する。幾つかの実施態様では、ISMは、CMPK2、EPST1、HERC5、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、ISMは、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、方法は被験体に第二医薬を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二医薬は副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、抗マラリア薬、スタチン、及びその組合せから選択される。

【0023】

発明のまた更なる実施態様は、インターフェロンタイプI抗体による治療に対するループス患者の応答性を予測する方法であって、患者のISMステータスを決定することを含んでなり、健常人のISM以上のISMを有する患者が、インターフェロンタイプI抗体による治療に応答しそうである患者として同定される方法が提供される。別の実施態様では、発明はインターフェロン阻害剤による治療に対する自己免疫性患者の応答性を予測する方法であって、患者のIRGステータスを決定することを含んでなり、健常人のIRGステータスに等しいIRGステータスを有するか又はISM低である患者が、インターフェロン阻害剤による治療に応答しそうである患者として同定される方法が提供される。幾つかの実施態様では、患者はISM^{1.0}のIRGステータスを有する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン及びその組合せからなる群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン、インターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン、インターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロンには結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン及びインターフェロンに特異的に結合するが、インターフェロン又はインターフェロンに

10

20

30

40

50

は結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン 又はインターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン 又はインターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はロンタリズマブである。幾つかの実施態様では、方法は、有効量のインターフェロンタイプ I 抗体を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、静脈内に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は皮下に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は少なくとも 2 4 週間投与される。幾つかの実施態様では、患者は、健常人の ISM 以上であるベースラインインターフェロンシグナチャメトリック (ISM) を有する。幾つかの実施態様では、患者は、抗体の投与後に、患者のベースライン ISM と比較して低い ISM を有する。幾つかの実施態様では、ISM は、CMPK2、EPST1、HERC5、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、ISM は、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される。一実施態様では、Enlarged ISM、Enlarged ISM-A、24-遺伝子 ISM 又は 3-遺伝子 ISM の IRG の何れか一つ又は組合せ又は全てが、IRG ステータスを評価するために使用される。幾つかの実施態様では、方法は被験体に第二医薬を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二医薬は副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、抗マラリア薬、スタチン、及びその組合せから選択される。

10

20

【0024】

発明の別の実施態様は、ループス患者がインターフェロンタイプ I 抗体による治療から利益を受けるだろう可能性を決定する方法であって、患者の ISM ステータスを決定することを含んでなり、健常人の ISM 以上の ISM を有する患者が、インターフェロンタイプ I 抗体による治療に应答しそうである患者として同定される方法が提供される。この発明の別の実施態様は、自己免疫性患者がインターフェロン阻害剤による治療から利益を受けるだろう可能性を決定する方法であって、患者の IRG ステータスを決定することを含んでなり、健常人の IRG ステータスに等しい IRG ステータスを有するか又は ISM 低である患者が、インターフェロン阻害剤による治療からの利益に应答しそうである患者として同定される方法が提供される。幾つかの実施態様では、患者は ISM¹⁰ の IRG ステータスを有する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 、インターフェロン 、インターフェロン 、インターフェロン 及びその組合せからなる群から選択されるインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 、インターフェロン 、インターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 、インターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 、インターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン 又はインターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン 又はインターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロン 及びインターフェロン に特異的に結合するが、インターフェロン 又はインターフェロン には結合しない。幾つかの実施態様では、抗体はロンタリズマブである。幾つかの実施態様では、方法は、有効量のインターフェロンタイプ I 抗体を投与することを更に含む

30

40

50

。幾つかの実施態様では、静脈内に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は皮下に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は少なくとも24週間投与される。幾つかの実施態様では、患者は、健常人のISM以上であるベースラインインターフェロンシグナチャメトリック（ISM）を有する。幾つかの実施態様では、患者は、抗体の投与後に、患者のベースラインISMと比較して低いISMを有する。幾つかの実施態様では、ISMは、CMPK2、EPST1、HERC5、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、ISMは、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、及びその組合せからなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される。一実施態様では、Enlarged ISM、Enlarged ISM-A、24-遺伝子ISM又は3-遺伝子ISMのIRGの何れか一つ又は組合せ又は全てが、IRGステータスを評価するために使用される。幾つかの実施態様では、方法は被験体に第二医薬を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二医薬は副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、抗マラリア薬、スタチン、及びその組合せから選択される。

10

【0025】

発明の方法の一実施態様では、IRGステータスは、次のIRG（例えばEnlarged ISM）：CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、RIG1、RIGE、SAM9L、SP110、TYK1（CMPK2）、XIAP、ZBP1、PARP9、IFI27、SIGLEC1、DNAPT6、USP18、IFI6、HSXIAPAF1、及びLAMP3の一つ、組合せ又は全ての発現レベルを測定することによって決定される。発明の方法の別の実施態様では、IRGステータスは、次のIRG（例えばEnlarged ISM-A）：IFI27、CIG5、IFI44L、IFI44、OAS1、OAS3、IFIT1、G1P2、HERC5、MX1、EPSTI1、IFIT3及びIFI6の一つ、組合せ又は全ての発現レベルを測定することによって決定される。発明の方法の別の実施態様では、IRGステータスは、次のIRG（例えば24-遺伝子ISM）：CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9及びZBP1の一つ、組合せ又は全ての発現レベルを測定することによって決定される。発明の方法の別の実施態様では、IRGステータスは、次のIRG（例えば、3-遺伝子ISM）：EPSTI1、HERC5及びTYK1（CMPK2）の一つ、組合せ又は全ての発現レベルを測定することによって決定される。ここに記載される方法の幾つかの実施態様では、IRGステータスはqPCRを使用して測定される。一つの更なる実施態様では、qPCRはRoche Cobas（登録商標）systemにおいて実施される。

20

30

【0026】

一態様では、発明は、患者における自己免疫疾患を治療する方法であって、有効量のインターフェロン阻害剤を患者に投与することを含んでなり、患者が自己免疫疾患と診断されており、ISM¹°であると決定されているか又はISM¹°であることに基づいて治療に選択されている方法を提供する。幾つかの実施態様では、ISM¹°は、RT-PCRによって患者からのサンプルにおける一又は複数のインターフェロン応答遺伝子（IRG）のmRNA発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、ISM¹°はqPCRによって患者からのサンプルにおける一又は複数のインターフェロン応答遺伝子（IRG）のmRNA発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、qPCRはRoche Cobas（登録商標）systemにおいて実施される。幾つかの実施態様では、サンプルは血液サンプルである。幾つかの実施態様では、IRGステータスは、次のIRG（例えばEnlarged ISM）：CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFI

40

50

T 1、I F I T 4、I F I T 5、I R F 7、M X 1、O A S 1、O A S 2、O A S 3、O A S L、R I G 1、R I G E、S A M D 9 L、S P 1 1 0、T Y K 1 (C M P K 2)、X I A P、Z B P 1、P A R P 9、I F I 2 7、S I G L E C 1、D N A P T P 6、U S P 1 8、I F I 6、H S X I A P A F 1、及びL A M P 3の一つ、組合せ又は全てのmRNA発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、IRGステータスは、次のIRG(例えば24-遺伝子ISM):CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP及びZBP1の一つ、組合せ又は全てのmRNA発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、EPSTI1、HERC5及び/又はTYK1(CMPK2)のmRNA発現レベルが決定される。幾つかの実施態様では、IRGのmRNA発現レベルがハウスキーピング遺伝子のmRNA発現レベルに対して正規化される。幾つかの実施態様では、EPSTI1、HERC5及び/又はTYK1(CMPK2)のmRNA発現レベルは、トランスフェリン受容体(TFRC)のmRNA発現レベルに対して正規化される。

10

【0027】

一態様では、発明は、患者における自己免疫疾患を治療する方法であって、患者に有効量のインターフェロン阻害剤を投与することを含んでなり、患者が自己免疫疾患と診断されており、イムノアッセイによって測定される200IU以下であるプレ処置抗二重鎖DNA抗体力価(抗dsDNA)を有すると決定されているか、又はイムノアッセイによって測定される200IU以下であるプレ処置抗二重鎖DNA抗体力価(抗dsDNA)を有することに基づいて治療に選択されている方法を提供する。幾つかの実施態様では、イムノアッセイはELISAである。幾つかの実施態様では、患者は、200IU以下である抗dsDNA力価を有し、ISMhiである。幾つかの実施態様では、ISMhiはRT-PCRによって患者からのサンプルにおける一又は複数のIRGのmRNA発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、ISMhiはqPCRによって患者からのサンプルにおける一又は複数のIRGのmRNA発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、qPCRはRocheCobas(登録商標)systemにおいて実施される。幾つかの実施態様では、サンプルは血液サンプルである。幾つかの実施態様では、IRGステータスは、次のIRG(例えばEnlargedISM):CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1、PARP9、IFI27、SIGLEC1、DNAPT6、USP18、IFI6、HSXIAPAF1、及びLAMP3の一つ、組合せ又は全てのmRNA発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、IRGステータスは、次のIRG(例えば24-遺伝子ISM):CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP及びZBP1の一つ、組合せ又は全てのmRNA発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、EPSTI1、HERC5及び/又はTYK1(CMPK2)のmRNA発現レベルが決定される。幾つかの実施態様では、IRGのmRNA発現レベルは、ハウスキーピング遺伝子のmRNA発現レベルに対して正規化される。幾つかの実施態様では、EPSTI1、HERC5及び/又はTYK1(CMPK2)のmRNA発現レベルは、TFRCに対して正規化される。

20

30

40

【0028】

幾つかの実施態様では、自己免疫疾患は、ループス、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、インスリン依存性糖尿病(IDDM)、多発性硬化症(MS)、筋炎、皮膚筋炎、血

50

管炎、粥状動脈硬化、強直性脊椎炎、及びシェーグレン症候群から成る群から選択される。幾つかの実施態様では、患者は、中程度～激しく活性のループス（例えば中程度～激しく活性のSLE）を有する。幾つかの実施態様では、患者はループス腎炎を有する。幾つかの実施態様では、患者はクラスIII-Vループス腎炎を有し、ISM¹⁰である。幾つかの実施態様では、患者は小児科ループスを有する。

【0029】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法におけるインターフェロン阻害剤は、抗インターフェロンタイプI抗体である。幾つかの実施態様では、抗体は、：インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、及びその組合せから成る群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体は、少なくともIFNサブタイプ1、2、4、5、8、10及び21に特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体は、アミノ酸配列RASQSVSTSSYSYMH（配列番号：1）を含んでなるHVR-L1、アミノ酸配列YASNLES（配列番号：2）を含んでなるHVR-L2、及びアミノ酸配列QHSWGIPRTF（配列番号：3）を含んでなるHVR-L3を含んでなる軽鎖；及び/又はアミノ酸配列GYTFTEYI IH（配列番号：4）を含んでなるHVR-H1、アミノ酸配列SINPDYDITNYNQRFKG（配列番号：5）を含んでなるHVR-H2、及びアミノ酸配列WISDFFDY（配列番号：6）を含んでなるHVR-H3を含んでなる重鎖を含む。幾つかの実施態様では、抗体は、配列番号：7のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の重鎖可変領域配列；及び/又は配列番号：8のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の軽鎖可変領域配列を含む。幾つかの実施態様では、抗体は、配列番号：7のアミノ酸配列を含んでなる重鎖可変領域；及び/又は配列番号：8のアミノ酸配列を含んでなる軽鎖可変領域を含む。幾つかの実施態様では、抗体は、CAS登録番号948570-30-7を有するリントリズマブである。幾つかの実施態様では、抗体はCAS1006877-41-3に開示されるアミノ酸配列を有する。

【0030】

幾つかの実施態様では、抗インターフェロンタイプI抗体は静脈内に又は皮下に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は、100～2000mgのフラット投与で投与される。幾つかの実施態様では、抗体は毎週100-500mg、隔週に200-1000mg、又は毎月400-2000mgのフラット投与で投与される。幾つかの実施態様では、抗体は毎週150mg又は300mg、隔週に300mg又は600mg、又は毎月600mg、750mg又は1200mgのフラット投与で投与される。幾つかの実施態様では、抗体は毎週150mg又は300mgのフラット投与で皮下に投与される。

【0031】

幾つかの実施態様では、抗体の投与は、以下：（1）ループス紅斑の数及び/又は重症度の低減、（2）ループス紅斑の予防、（3）ループス腎炎紅斑の低減、（4）ループス腎炎紅斑の予防、（5）ループス腎炎の寛解の誘導、（6）ループス腎炎寛解の維持、（7）小児科ループス紅斑の数及び/又は重症度の低減、（8）小児科ループス紅斑の予防、（9）小児科ループス腎炎紅斑の低減、（10）小児科ループス腎炎紅斑の予防、（11）小児科ループス腎炎の寛解の誘導、及び（12）小児科ループス腎炎寛解の維持の—又は複数に効果的である。幾つかの実施態様では、抗体の投与は患者における抗dsDNA抗体力価の低下に有効である。幾つかの実施態様では、抗体の投与は患者における紅斑の低減に有効である。幾つかの実施態様では、前記紅斑は中程度又は重症である。幾つかの実施態様では、抗体の投与は患者におけるSelena Flare Index (SFI)スコア又はSelena Flare Index- Revised (SFI-R)スコアの低減に有効である。幾つかの実施態様では、抗体の投与は、全プレ処置BILAGA及びBドメインの低下に有効である。幾つかの実施態様では、患者は抗体の投与に、新しいBILAGA臓器ドメインスコアを持たないか、又は一以下の新しいBILAGB臓器ドメインスコアを有する。幾つかの実施態様では、抗体の投与は、患者のプレ処置スコアから少なくとも4ポイントのSELENA-SLE

10

20

30

40

50

D A Iスコアの低下に有効である。幾つかの実施態様では、患者は抗体の投与にプレ処置スコアからPhysician Global Assessment (P G A)において0 . 3ポイント以下の増加を有する。幾つかの実施態様では、前記患者は、次の評価ツール：S R I、B I L A G、S E L E N A - S L E D A I、又はPhysician Global Assessment (P G A)の何れか一つによって測定される治療より前の中程度又は重症疾患活性を有する臓器系における疾患活性のポスト処置低下を有する。幾つかの実施態様では、患者は抗体の投与に应答してS R I - 4、S R I - 5、S R I - 6、又はS R I - 7を有する。

【 0 0 3 2 】

幾つかの実施態様では、ここに記載の方法は、患者に第二医薬を投与することを更に含む。幾つかの実施態様では、第二医薬は、：副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症性剤 (N S A I D)、免疫抑制剤、抗マラリア剤、スタチン、及びその組合せから成る群から選択される。幾つかの実施態様では、第二医薬は、ループスのケアのスタンダードである。

10

【 0 0 3 3 】

幾つかの実施態様では、抗体の投与は、前記抗体の前記投与より前に副腎皮質ステロイドを服用している患者における副腎皮質ステロイド回避 (C S) をもたらず。幾つかの実施態様では、抗体の投与は、ステロイド及び / 又は免疫抑制剤レジメンによる治療の必要性の低下をもたらず。幾つかの実施態様では、患者は抗体の投与後にかねらの副腎皮質ステロイド投与を10mg / 日のプレドニゾン均等物に漸減した。幾つかの実施態様では、抗体の投与は、抗体の投与の約24 ~ 約52週間後に少なくとも50%の副腎皮質ステロイド使用の低減をもたらず。幾つかの実施態様では、抗体の投与は、次：S E L E N A S L E D A Iスコア及び / 又はPhysicians Global Assessmentで測定される中程度及び / 又は重症紅斑の発生の低減；重症の紅斑までの有意に遅延された時間；B I L A G A (重症) 臓器紅斑又は二つ以上のB I L A G B (中程度) 臓器紅斑の一又は複数をもたらず。

20

【 0 0 3 4 】

一態様では、発明は、インターフェロン阻害剤の投与を含んでなる、必要としているI S M¹ ° S L E患者の治療の治療レジメンを提供する。幾つかの実施態様では、インターフェロン阻害剤は抗I F N 抗体である。幾つかの実施態様では、抗体は100 - 2000mgのフラット投与で投与される。幾つかの実施態様では、抗体は、毎週100 - 500mg、隔週に200 - 1000mg、又は毎月400 - 2000mgのフラット投与で投与される。幾つかの実施態様では、抗体は毎週150mg又は300mg、隔週に300mg又は600mg、又は毎月600mg、750mg又は1200mgのフラット投与で投与される。幾つかの実施態様では、抗体は静脈内に又は皮下に投与される。幾つかの実施態様では、抗体は毎週150mg又は300mgのフラット投与で皮下に投与される。幾つかの実施態様では、抗体はアミノ酸配列R A S Q S V S T S S Y S Y M H (配列番号：1) を含んでなるH V R - L 1、アミノ酸配列Y A S N L E S (配列番号：2) を含んでなるH V R - L 2、及びアミノ酸配列Q H S W G I P R T F (配列番号：3) を含んでなるH V R - L 3を含んでなる軽鎖；及び / 又はアミノ酸配列G Y T F T E Y I I H (配列番号：4) を含んでなるH V R - H 1、アミノ酸配列S I N P D Y D I T N Y N Q R F K G (配列番号：5) を含んでなるH V R - H 2、及びアミノ酸配列W I S D F F D Y (配列番号：6) を含んでなるH V R - H 3を含んでなる重鎖を含む。幾つかの実施態様では、抗体は、配列番号：7のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の重鎖可変領域配列；及び / 又は配列番号：8のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の軽鎖可変領域配列を含む。幾つかの実施態様では、抗体は、配列番号：7のアミノ酸配列を含んでなる重鎖可変領域；及び / 又は配列番号：8のアミノ酸配列を含んでなる軽鎖可変領域を含む。幾つかの実施態様では、抗体はC A S登録番号948570-30-7を有するロンタリズマブである。幾つかの実施態様では、抗体はC A S1006877-41-3に開示されるアミノ酸配列を含む。

30

40

【 0 0 3 5 】

一態様では、発明は、インターフェロン阻害剤治療から利益を受けうるループス患者を

50

同定する方法であって、患者からのサンプルにおけるIRGステータスを決定することを含んでなり、ISM¹⁰である患者がインターフェロン阻害剤治療から利益を受けうる患者として同定される方法を提供する。一態様では、発明はインターフェロン阻害剤治療に対するループス患者の応答性を予測する方法であって、患者からのサンプルにおけるIRGステータスを決定することを含んでなり、ISM¹⁰である患者がインターフェロン阻害剤治療に応答しそうな患者として同定される方法を提供する。幾つかの実施態様では、ISM¹⁰は、RT-PCRによって患者からのサンプルにおける一又は複数のインターフェロン応答遺伝子(IRG)のmRNA発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、ISM¹⁰は、qPCRによって患者からのサンプルにおける一又は複数のインターフェロン応答遺伝子(IRG)のmRNA発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、qPCRはRoche Cobas(登録商標)systemにおいて実施される。幾つかの実施態様では、サンプルは血液サンプルである。幾つかの実施態様では、IRGステータスは、次のIRG(例えばEnlarged ISM): CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1、PARP9、IFI27、SIGLEC1、DNAPT6、USP18、IFI6、HSXIAPAF1、及びLAMP3の一つ、組合せ又は全てのmRNA発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、IRGステータスは、次のIRG(例えば24-遺伝子ISM): CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP及びZBP1の一つ、組合せ又は全てのmRNA発現レベルを測定することによって決定される。幾つかの実施態様では、EPSTI1、HERC5及び/又はTYK1(CMPK2)のmRNA発現レベルが決定される。幾つかの実施態様では、IRGのmRNA発現レベルはハウスキーピング遺伝子のmRNA発現レベルに対して正規化される。幾つかの実施態様では、EPSTI1、HERC5及び/又はTYK1(CMPK2)のmRNA発現レベルは、トランスフェリン受容体(TFRC)のmRNA発現レベルに対して正規化される。幾つかの実施態様では、利益は次: BILAG、SELENA-SLEDAI、SRI、PGA、SFI又はSFI-Rの何れか一つによって評価される疾患活性スコアにおける何れかの低下を含む。

【0036】

一態様では、発明はインターフェロン阻害剤治療から利益を受けうるループス患者を同定する方法であって、患者からのサンプルにおける抗dsDNA抗体ステータスを決定することを含んでなり、イムノアッセイで測定される200IU以下である抗dsDNA抗体力価を有する患者が、インターフェロン阻害剤治療から利益を受けうる患者として同定される方法を提供する。一態様では、発明は、インターフェロン阻害剤治療に対するループス患者の応答性を予測する方法であって、患者からのサンプルにおける抗dsDNA抗体ステータスを決定することを含んでなり、イムノアッセイで測定される200IU以下の抗dsDNA抗体を有する患者が、インターフェロン阻害剤治療に応答しそうである患者として同定される方法を提供する。幾つかの実施態様では、イムノアッセイはELISAである。幾つかの実施態様では、利益は、次: BILAG、SELENA-SLEDAI、SRI、PGA、SFI又はSFI-Rの何れか一つによって評価される疾患活性スコアにおける何れかの低下を含む。

【0037】

幾つかの実施態様では、インターフェロン阻害剤は抗インターフェロンタイプI抗体である。抗体は、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、及びその組合せから成る群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する。幾つかの実施態様では、抗体はインターフェロンに特異的に結合する。幾つか

10

20

30

40

50

の実施態様では、抗体は、少なくともIFN サブタイプ1、2、4、5、8、10及び21に結合する。幾つかの実施態様では、抗体は、アミノ酸配列RASQSVSTSSYSYMH(配列番号:1)を含んでなるHVR-L1、アミノ酸配列YASNLES(配列番号:2)を含んでなるHVR-L2、及びアミノ酸配列QHSWGIPRTF(配列番号:3)を含んでなるHVR-L3を含んでなる軽鎖;及び/又はアミノ酸配列GYTFTEYIIH(配列番号:4)を含んでなるHVR-H1、アミノ酸配列SINPDYDITNYNQRFKG(配列番号:5)を含んでなるHVR-H2、及びアミノ酸配列WISDFFDY(配列番号:6)を含んでなるHVR-H3を含んでなる重鎖を含む。幾つかの実施態様では、抗体は、配列番号:7のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の重鎖可変領域配列;及び/又は配列番号:8のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の軽鎖可変領域配列を含む。幾つかの実施態様では、抗体は、配列番号:7のアミノ酸配列を含んでなる重鎖可変領域;及び/又は配列番号:8のアミノ酸配列を含んでなる軽鎖可変領域を含む。幾つかの実施態様では、抗体はCAS登抗体は録番号948570-30-7を有するロントリズマブである。幾つかの実施態様では、CAS1006877-41-3に開示されるアミノ酸配列を含む。

【0038】

一態様では、発明は、ループス患者における紅斑の可能性を予測する方法であって、患者のIRGステータスを決定することを含んでなり、IRGの発現レベルの有意な増加が、患者が次の3~5週間に紅斑を有するであろうことを示す方法を提供する。幾つかの実施態様では、患者のIRGステータスは、ベースライン及び/又はインターフェロン阻害剤(例えばここに記載の抗インターフェロントイプI抗体)の投与後にモニタされ、投与後の患者のサンプルにおける同じIRGの最低レベルと比較した一又は複数のIRGの発現レベルの有意な増加が、患者が次ぎの3~5週間に紅斑を有するであろうことを示す方法を提供する。幾つかの実施態様では、増加は少なくとも約50%、少なくとも約75%、少なくとも約100%、又は少なくとも約150%である。幾つかの実施態様では、前記IRGは、EPSTI1、HERC5、TYK1(CMPK2)、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、及びその組合せから成る群から選択される。幾つかの実施態様では、紅斑はSELENA-SLEDAI Flare Index (SFI) 及び/又はSFI-Revisedによって決定される。幾つかの実施態様では、紅斑はSELENA-SLEDAI Flare Index (SFI) 及び/又はSFI-Revisedに基づいて軽度、中程度又は重症である。

【0039】

一態様では、発明は、皮下投与装置を含んでなる製造品であって、患者にフラット投与の抗インターフェロン抗体を送達し、フラット投与が50mg~2000mgの範囲の抗インターフェロン抗体である製造品を提供する。幾つかの実施態様では、フラット投与は毎週100-500mg、隔週に200-1000mg、又は毎月400-2000mgである。幾つかの実施態様では、フラット投与は毎週150mg又は300mg、隔週に300mg又は600mg、又は毎月600mg、750mg又は1200mgである。幾つかの実施態様では、フラット投与は毎週150mg又は300mgである。幾つかの実施態様では、装置における抗体の濃度は約50~250mg/mLである。一態様では、発明は約50~250mg/mLの濃度で抗インターフェロン抗体を含んでなる製造品を提供する。幾つかの実施態様では、抗体は、アミノ酸配列RASQSVSTSSYSYMH(配列番号:1)を含んでなるHVR-L1、アミノ酸配列YASNLES(配列番号:2)を含んでなるHVR-L2、及びアミノ酸配列QHSWGIPRTF(配列番号:3)を含んでなるHVR-L3を含んでなる軽鎖;及び/又はアミノ酸配列GYTFTEYIIH(配列番号:4)を含んでなるHVR-H1、アミノ酸配列SINPDYDITNYNQRFKG(配列番号:5)を含んでなるHVR-H2、及びアミノ酸配列WISDFFDY(配列番号:6)を含んでなるHVR-H3を含んでなる重鎖を含む。幾つかの実施態様では、抗体は、配列番号:7のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の重鎖可変領域配列;及び/又は配列番号:8のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の軽鎖可変領域配列を含む。幾つかの実施態様では、抗体は、配列番号:7の

10

20

30

40

50

アミノ酸配列を含んでなる重鎖可変領域；及び/又は配列番号：8のアミノ酸配列を含んでなる軽鎖可変領域を含む。幾つかの実施態様では、抗体はCAS登録番号948570-30-7を有するロンタリズムブである。幾つかの実施態様では、抗体はCAS1006877-41-3に開示されるアミノ酸配列を含む。幾つかの実施態様では、皮下投与装置はプレ充填シリンジ、自動注射装置、又は大容量注入装置である。

【0040】

一態様では、発明は、生物学的サンプルからの一又は複数のIRGの遺伝子発現を検出するためのバイオアッセイ分子及び遺伝子の発現を算出し、診断を提供するためにカットオフ値に対する遺伝子の算出をスコア化するプロセッサ分子を含んでなるコンピューターシステムを含んでなる製造品であって、カットオフ値は(1)健常人(又はコントロール)のIRGの発現レベルの値×1.5未満又は(2)健常人(又はコントロール)におけるIRGの発現レベルの中央値に対して2標準偏差未満である製造品を提供する。幾つかの実施態様では、バイオアッセイ分子はcobas z480 analyzerである。

10

【0041】

一態様では、発明はインターフェロン阻害剤治療について利益を受けうる自己免疫性患者を同定するためのキットであって、自己免疫性患者から血液サンプルを採取するためのバイアル及び自己免疫性患者がISM¹°であるかを決定するための説明を含んでなるキットを提供する。幾つかの実施態様では、EPSTI1、HERC5、TYK1(CMPK2)、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、及びOAS3から成る群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルが、自己免疫性患者がISM¹°であるかを決定するために使用される。幾つかの実施態様では、自己免疫疾患はループスである。幾つかの実施態様では、インターフェロン阻害剤は抗インターフェロン抗体である。

20

【0042】

一態様では、発明は約50~約250mg/mLの量の抗インターフェロン抗体、約50~約200mMの量のアルギニン-HCl、約5~約100mMの量のアミノ酸ヒスチジン、約0.01~約0.1%の量のポリソルベートを含んでなる安定性液体組成物であって、約5.5~約7.0のpHを有する組成物を提供する。

【0043】

一実施態様では、ISM低スコアの上限を決定するためのカットオフは、健常人(又はコントロール)の平均閾値サイクル又はCtの値×約1.5、又は健常人(又はコントロール)の平均値の2標準偏差上である。一実施態様では、カットオフ未満の平均IRG DCt値を有する自己免疫性患者は、カットオフより大の平均DCt値を有するループス患者より、この発明の治療剤(例えば、インターフェロン阻害剤)により応答しそうであるだろう。発明の一態様では、二本鎖デオキシリボ核酸(dsDNA)に特異的な抗体の量は、AtheNa Multi-Lyte ANA Test System and AtheNA Multi-Lyte(登録商標)ANA-II PLUS Test System Kit(manufactured by Inverness Medical Inc., Raritan, New Jersey)を使用して決定される。別の態様では、IRGステータスは、cobas z480 analyzer(Roche Diagnostics)を用いてRT-PCRを使用して決定されうる。一実施態様では、ISM、拡張ISM、拡張ISM-A、24-遺伝子ISMシグナチャ、3-遺伝子ISMシグナチャのIRGを使用してIRGステータスが決定される。

30

40

【0044】

ここに記載の様々な実施態様の一つ、幾つか、又は全ての特性が、本発明の他の実施態様の形成のために組み合わせられうる。これらの及び発明の他の態様は、当業者に明瞭となるであろう。これらの及び発明の他の実施態様は、以下の詳細な説明に更に記載されている。

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図1】図1は下の実施例1に記載される治験の試験デザインの図表を描く。

【図2】図2は実施例1の記載の治験からの患者特性をまとめた表である。

50

【図3】図3A及び3BはISMレベルで特徴付けられた患者をまとめた表である。

【図4】図4A及び4BはENAステータスで特徴付けられた患者をまとめた表である。

【図5】図5はENAステータス及び経時の応答によるループス患者のIFI27発現の平均の低減を示す。灰色ボックスは健常人におけるIFI27発現を表す。

【図6】図6A及び6BはENAステータス及び時間による平均BILAGグローバルスコア及びBILAGベースラインからの変化を示す。

【図7】図7A及び7BはENAステータス及び時間による平均SLEDAIスコア及びSLEDAIベースラインからの変化を示す。

【図8】図8A及び8BはENAステータス及び時間によるBILAGグローバルスコア及びSLEDAIスコアにおける平均パーセント変化を示す。

10

【図9】図9は様々な試験からの健常コントロール及びSLE患者のIFNシグナチャメトリック(ISM)を示す。患者母集団の二峰性分布は、抗タイプIインターフェロン抗体により応答性であるISM10ループス患者の特定の母集団(又は部分母集団)の選択を可能にする。「PhI抗IFNa」はロントリズマブを使用したフェーズI試験を指す。

【図10】図10は患者がISM及びdsDNA抗体価で定義されるROSE試験における3つの母集団のプロットを示す。ここに更に記載されるように、ISM10患者並びに200IU以下であるベースライン二本鎖DNA抗体価(抗dsDNA)を有するものは、抗タイプIインターフェロン抗体を使用した療法的治療の良い候補として同定される。

20

【図11】図11はIRG発現(-DCT)及び中程度/重度のSLE 紅斑(活動性ISM10+ISMHi)のグラフを示す。上の曲線はF=紅斑、n=23を示す。左上のグラフはIFI27を示す。右上のグラフはIFI44を示す。左下のグラフはMX1を示す。右下のグラフはIFIT1を示す。患者は以下を有する場合に中程度/重度の紅斑を有したとみなされた: 重度な紅斑がSELENA FLARE INDEX(SFi)において記録されたか、中程度又は重度な紅斑がSELENA Flare Index- Revised(SFI-R)において記録されたか、又は新規なBILAG A又は2の新規なBILAG Bスコアが来診時に記録された。

【図12】図12-21は様々なIRGの遺伝子発現レベルを示す。上の線(空四角)は16週目の中程度/重度の紅斑を有した患者を表す。インターフェロン制御遺伝子発現レベル(-デルタCT又は-DCTユニット)を、定量的PCRによって投与前及び投与後時間点で測定した。患者は2つのカテゴリに分けられる; 16週目に中程度~重度な紅斑を有したもの(n=23、上/空四角の線)及び紅斑を示さなかった残りの患者(下/中実丸の線)。16週目の紅斑に先行して、平均IRG発現レベルは上昇し、これらの遺伝子は限定するものではないがIFI27、IFI44、MX1、IFIT1、HERC5、EPSTI1、及びCMPK2を含む。示す線はベースライン以降の発現の平均及び平均の標準誤差を示し、活動性グループのみのIV及びSCコホートからの患者を含む。図12はHERC5の-Dctの平均(+/-SE)を示す。

30

【図13】図13はEPSTI1の-Dctの平均(+/-SE)を示す。

【図14】図14はCMPK2の-Dctの平均(+/-SE)を示す。

40

【図15】図15はIFI27の-Dctの平均(+/-SE)を示す。

【図16】図16はIFI44の-Dctの平均(+/-SE)を示す。

【図17】図17はIFIT1の-Dctの平均(+/-SE)を示す。

【図18】図18はMX1の-Dctの平均(+/-SE)を示す。

【図19】図19はOAS1の-Dctの平均(+/-SE)を示す。

【図20】図20はOAS2の-Dctの平均(+/-SE)を示す。

【図21】図21はOAS3の-Dctの平均(+/-SE)を示す。

【図22】図22aはSRIに基づくエンドポイントサポート結果における効果を示す。これらのデータは経時(8-24週目)のステロイド使用及び治療を伴う紅斑率における低下を示す。ステロイド使用の低下は、ISM10母集団において特に明白であった。図

50

22bはSRIに基づくエンドポイントサポート結果における治療効果、特にSELENA-SLEDAI紅斑率における低減を示す。

【図23】図23はロントリズマブがSRIエンドポイントを使用したISM10母集団における有意な治療効果を示すことを示す。使用されたSRIはSRI-4だった。BILLAGの使用では、全参加者及びISMサブセットにおいて不確定治療差異(<10%)があった。SRIの使用では、全参加者及びISMhi母集団の活性間に不確定治療差異があった。ISM10患者を有する高SRI奏効率(IV+SC)では、治療差異は35%(p=0.014)だった。

【図24】図24はISM10母集団における応答が高バーSRI閾値を使用して維持されることを示す。Xポイント(試験範囲:4-7)のベースラインSELENA-SLEDAIにおける低減;SRIはSELENA-SLEDAIにおける4ポイント低減を使用する。治療差異は投与モード(IV又はSC)で補正された;CMHp-値。

【図25】図25は抗dsDNA10が陽性治療効果を有する別の患者母集団を同定することを示す。ISMhi/dsDNA10グループ(50%)はISM10グループ(25%)の二倍の患者がいた。残りの25%はロントリズマブ治療から利益を得ないと思われるdsDNAhi患者である(スライド22の右上パネル)。

【発明を実施するための形態】

【0046】

(詳細な説明)

I. 前書き

本発明はとりわけ、タイプIインターフェロン抗体によるループス患者の治療方法、及びこのような治療から利益を得るだろう患者の同定方法、並びに紅斑の予測方法を提供する。本発明はまた、インターフェロン阻害剤、例えば抗タイプIインターフェロン抗体(例えば、ロントリズマブ)による治療のための、自己免疫性患者(例えば、ループス)の特定の母集団の選択のための方法及び組成物を提供する。

【0047】

II. 定義

「ループス」は、ここで使用される場合、結合組織を攻撃する抗体に関与する自己免疫性疾患又は障害である。ループスの主要形態は全身性のもの、全身性エリテマトーデス(SLE)であり、皮膚SLE及び亜急性皮膚SLE、並びに他のタイプのループス(腎炎、腎外、脳炎、小児科、非腎性、円板状、及び脱毛症を含む)を含む。

【0048】

「ループス腎炎」は、ループス患者の最高で30%において生じる腎臓のループス-関連炎症によって引き起こされる終末臓器障害の深刻な結果である。ループス腎炎患者では、腎障害は蛋白尿(>0.5g/24時間)、及び/又は尿検体における赤血球又はキャストによって特徴付けられる。International Society of Nephrology and the Renal Pathology Societyによって開発された改訂分類基準に基づくループス腎炎の組織学的分類は、クラスI-V:メサンギウム(I、II)、増殖性(III、IV)、及び膜性(V)病変を含む。腎臓組織学は、1クラスより大の疾患の特性を有しうる。クラスIII及びIVは、観察される異常の活動性又は慢性に応じて更に細分化される。クラスVIは広範な硬化性疾患に用いられる。

【0049】

「小児科ループス」は、成人ループスと同じACR基準(11の内4ドメイン)で診断される。小児-及び成人-発生ループスの臨床特性の比較は、類似性並びに相違性を呈する。一般的に、ループスを有する小児は成人SLE患者と比べより重度でより攻撃的な疾患を有し、小児-発生SLEはしばしば、腎性及び精神神経疾患を含む主要臓器系障害を示す。

【0050】

「抗体」なる用語は、ここでは、最も広範な意味において使用され、特にモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つのインタクトな抗体から形成される多重特異性抗体(例えば二重特異性抗体)、及び所望の生物学的活性を呈する限り抗体断片を包

10

20

30

40

50

含する。

【0051】

「抗体断片」は、インタクトな抗体の一部を含み、好ましくはその抗原結合領域を含んでなる。抗体断片の例は、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片；ダイアボディ；線形抗体；単鎖抗体分子；及び抗体断片から形成される多重特異性抗体を含む。

【0052】

ここでの目的では、「インタクトな抗体」は重-及び軽-可変ドメイン並びにFc領域を含んでなる抗体である。

【0053】

ここで使用される場合、「タイプIインターフェロン」及び「ヒトタイプIインターフェロン」なる用語は、ヒト及び合成インターフェロン-、インターフェロン-及びインターフェロン-クラスに含まれ一般的な細胞受容体に結合する全種の天然ヒト及び合成インターフェロンとして定義される。天然ヒトインターフェロン-は、高度な構造的相同性を伴う異なる遺伝子によってコードされる23以上の密接に関係したタンパク質を含む(Weissmann and Weber, Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol., 33: 251 (1986); J. Interferon Res., 13: 443-444 (1993))。ヒトIFN-遺伝子座は2つのサブファミリーを含む。第一のサブファミリーは少なくとも14の機能的非対立遺伝子から成り、IFN-A (IFN-2)、IFN-B (IFN-8)、IFN- (IFN-10)、IFN-D (IFN-1)、IFN-E (IFN-22)、IFN-F (IFN-21)、IFN-G (IFN-5)、IFN-16、IFN-17、IFN-4、IFN-6、IFN-7、及びIFN-H (IFN-14)をコードする遺伝子、及び少なくとも80%の相同性を有する偽遺伝子を含む。第二サブファミリー、II又はは少なくとも5の偽遺伝子及び1の機能的遺伝子を有し(「IFN-sIII」又は「IFN-」とここでは記載される)、IFN-遺伝子と70%の相同性を呈する(Weissmann and Weber (1986))。ヒトIFN-は単一のコピー遺伝子にコードされると一般的に考えられている。

【0054】

ここで使用される場合、「ヒトインターフェロン- (hIFN-)受容体1」、「IFN-R」、「hIFNAR1」、「IFNAR1」、及び「Uze鎖」は、Uze et al., Cell, 60: 225-234 (1990)によってクローニングされた557アミノ酸レセプタータンパク質として定義され、Uze et alの229頁、図5に示されている409残基の細胞外ドメイン、21残基の膜貫通ドメイン、及び100残基の細胞内ドメインを含む。一実施態様では、前出の用語は、IFNAR1の細胞外ドメイン(ECD)(又はECDの断片)を有するIFNAR1の断片を含む。

【0055】

ここで使用される場合、「ヒトインターフェロン- (hIFN-)受容体2」、「IFN-R」、「hIFNAR2」、「IFNAR2」、及び「Novick鎖」はまた、Domanski et al., J. Biol. Chem., 37: 21606-21611 (1995)によってクローニングされた515アミノ酸受容体タンパク質を含み、Domanski et al.の21608頁の図1に示されている217残基の細胞外ドメイン、21残基の膜貫通ドメイン、及び250残基の細胞内ドメインを含む。一実施態様では、前出の用語によって同じく包含されるのは、IFNAR2の細胞外ドメイン(ECD)(又はECDの断片)を有するIFNAR2の断片、及びIFNAR2の可溶化形態、例えば、免疫グロブリン配列の少なくとも一部と融合したIFNAR2ECDである。

【0056】

「インターフェロン阻害剤」又は「タイプIインターフェロン阻害剤」なる用語は、ここで使用される場合、野生型又は変異タイプIインターフェロンの生物学的機能を阻害する能力を有する分子を指す。従って、「阻害剤」なる用語は、タイプIインターフェロンの生物学的役割の意味において定義される。一実施態様では、ここで言及されるインターフェロン阻害剤は、タイプIインターフェロン/インターフェロン受容体経路により細胞

10

20

30

40

50

シグナル伝達を特異的に阻害する。例えば、インターフェロン阻害剤は、インターフェロンアルファ受容体と、又はインターフェロン受容体に通常結合するタイプ1インターフェロンと干渉しうる(例えば結合する)。一実施態様では、インターフェロン阻害剤はインターフェロンアルファ受容体の細胞外ドメインと結合する。一実施態様では、インターフェロン阻害剤はインターフェロンアルファ受容体の細胞内ドメインと結合する。一実施態様では、インターフェロン阻害剤はタイプ1インターフェロンと結合する。一実施態様では、タイプ1インターフェロンはインターフェロンアルファサブタイプである。一実施態様では、タイプ1インターフェロンはインターフェロンベータではない。一実施態様では、タイプ1インターフェロンはインターフェロンオメガではない。一実施態様では、タイプ1インターフェロンはインターフェロンラムダではない。一実施態様では、タイプ1インターフェロンはインターフェロンベータ又はインターフェロンオメガではない。一実施態様では、タイプ1インターフェロンはインターフェロンラムダ又はインターフェロンオメガ又はインターフェロンラムダではない。一実施態様では、タイプ1インターフェロンはインターフェロンアルファ、インターフェロンベータ又はインターフェロンラムダではない。一実施態様では、インターフェロン阻害剤によって阻害されるインターフェロン生物学的活性は、免疫障害、例えば自己免疫性障害と関連する。インターフェロン阻害剤はインターフェロン/受容体活性を阻害可能である限りいかなる形態でもありうる; 阻害剤は、抗体(例えば、下記に定義され、米国特許番号7,087,726及び7,741,449及び米国特許公開番号2009-0214565に記載されるモノクローナル抗体)、小

10

20

【0057】

「バイオマーカー」なる用語は、ここで使用される場合、遺伝子、タンパク質、糖鎖構造、又は糖脂質を含む分子を指し、哺乳類組織又は細胞内又は上のその発現は標準的な方法(又はここに開示される方法)によって検出可能であり、インターフェロン、例えばタイプ1インターフェロンの阻害に基づく治療レジメンに対する哺乳類細胞又は組織の感受性の予測、診断及び/又は予後を示す。場合によっては、このようなバイオマーカーの発現は、コントロール/参照組織又は細胞サンプルについて観察されるものより高いことが決定される。場合によっては、例えば、このようなバイオマーカーの発現は、PCR又は

30

【0058】

ここで使用される場合、「ENA」なる用語は、抽出可能核内抗原(Extractable Nuclear Antigens)、すなわち、McNeilage et al., J., Clin. Lab. Immunol. 15:1-17 (1984); Whittingham, Ann. Acad. Med. 17(2):195-200 (1988); Wallace and Hahn, DUBOIS ' LUPUS ERYTHEMATOSUS, 7TH ED. LIPPINCOTT (2007); Tang et al., Medicine 89(1): 62-67 (2010)に記載される例えばRNP、Ro/SS-A、La/SS-B、Sm、SCL-70、Jo-1を含む一群の核内抗原を指す。ENAに対する抗体がグループと相関することが示されている。McNeilage et al., 1984; Whittingham 1988; Asherson et al., Medicine 68(6): 366-374 (1989); and Tang et al., 2010。「ENAステータス」なる用語は、ここで使用される場合、個体からのサンプルにおけるENA抗体のレベルを指す。「ENA+」なる用語は、ここで使用される場合、健常人に見られるENA抗体のレベルより大きいレベルでENA抗体を有する患者を指す。「ENA-」なる用語は、ここで使用される場合、健常人に見られるENA抗体のレベル以下のレベルのENA抗体を有する患者を指す。

40

50

【 0 0 5 9 】

「IRG」又は「インターフェロン応答遺伝子」又は「インターフェロン応答遺伝子」とは、ここで使用される場合、米国特許公開番号20080057503の表1、2、3及び/又は4に挙げられている一又は複数の遺伝子、及び対応する遺伝子産物を指す。ここで示されるように、一又は複数のこれらの遺伝子の異常な発現レベル/量は様々な自己免疫性障害と相関する。当業者に明瞭であるように、文脈に応じて、IRGなる用語は、米国特許公開番号20080057503の表1、2、3及び/又は4に挙げられている命名又は一意の識別名を有する核酸(例えば遺伝子)又はポリペプチド(例えばタンパク質)を指しうる。

【 0 0 6 0 】

「ISM」又は「インターフェロンシグナチャメトリック」は、ここで使用される場合、1、2、3、4、5、6、7、又はそれ以上のインターフェロン応答遺伝子の発現レベルの測定を指す。遺伝子は、例えばCMPK2、EPST1、HERC5、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、及びその組合せを含む。ISMは、ベースライン時、すなわちタイプIインターフェロン阻害剤による何れかの治療より前に、又は投与後の何れかの時間に決定されうる。遺伝子発現は、個体(例えばループス患者又は健常人)からの生物学的サンプルにおいて標準的な方法(又はここに記載の方法)によって検出されうる。例えば、遺伝子発現は、限定するものではないがmRNA、cDNA、タンパク質、及び/又はタンパク質断片を含む当分野で知られている何れかの適切な基準に基づいて定性的及び/又は定量的に決定されうる。

【 0 0 6 1 】

「拡張ISM」又は「拡張ISMシグナチャ」とは、ここで使用される場合、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13又はそれ以上のインターフェロン応答遺伝子の発現レベルの測定を指し、少なくとも一つのインターフェロン応答遺伝子は、CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1、PARP9、IFI27、SIGLEC1、DNAPT6、USP18、IFI6、HSXIAPAF1、及びLAMP3、及びその何れかのアイソフォームである。

10

20

30

表 A. 拡張 ISM 遺伝子

番号	遺伝子	別名(非網羅的)	受入番号
1	CHMP5	クロマチン修飾タンパク質 5	NM_016410
2	CIG5	RSAD2 or radical S-アデノシルメチオニンドメイン含有 2	NM_080657
3	EPSTI1	上皮間質相互作用	NM_001002264
4	G1P2	インターフェロン、アルファ-誘導性タンパク質 IFI-15K 又は ISG15、IFI15; IP17; UCRP	NM_005101
5	HERC5	hect ドメイン及び RLD6	NM_016323
6	IFI44	インターフェロン-誘導型タンパク質 44	NM_006417
7	IFI44L	インターフェロン-誘導型タンパク質 44-様	NM_006820
8	IFIT1	テトラトリコペプチドリピート 1 を有するインターフェロン-誘導型タンパク質	NM_001001887
9	IFIT4	テトラトリコペプチドリピート 4 を有するインターフェロン-誘導型タンパク質; テトラトリコペプチドリピート 3 (IFIT3) を有するインターフェロン-誘導型タンパク質、CIG-49; GARG-49; IFI60; IFIT4; IRG2; ISG60; RIG-G	NM_001549.4 NM_001031683.2
10	IFIT5	テトラトリコペプチドリピート 5 を有するインターフェロン-誘導型タンパク質	NM_012420
11	IRF7	インターフェロン制御因子 7	NM_001572
12	MX1	ミクソウイルス耐性 1	NM_002462
13	OAS1	2'-5'-オリゴアデニレート シンターゼ 1	NM_001032409
14	OAS2	2'-5'-オリゴアデニレート シンターゼ 2	NM_001032731
15	OAS3	2'-5'-オリゴアデニレート シンターゼ 3	NM_006187
16	OASL	2'-5'-オリゴアデニレート シンターゼ-様	NM_003733
17	PARP9	ポリ ADP-リボースポリメ	NM_031458

10

20

30

40

		ラーゼファミリー、メンバー9	
18	RIG1	DDX58 又は DEAD Asp-Glu-Ala-Asp ボックスポリペプチド 58	NM_014314
19	RIGE	リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 E 又は LY6E	NM_002346
20	SAMD9L	無菌アルファモチーフドメイン含有 9-様	NM_152703
21	SP110	SP110 核内小体タンパク質	NM_004509
22	TYK1	チミジル酸キナーゼファミリー-LPS-誘導; シチジン-リン酸(UMP-CMP) キナーゼ 2 (CMPK2)、ミトコンドリア、	NM_207315
23	XIAP	アポトーシスの X-連鎖阻害剤	NM_001167
24	ZBP1	Z-D 結合タンパク質 1	NM_030776
25	IFI27	インターフェロン,アルファ-誘導性タンパク質 27)	NM_005532
26	SIGLEC1	SIGLEC1 (シアル酸結合 Ig-様レクチン 1、シアロアドヘシン	NM_023068
27	DNAPTP6	DNA ポリメラーゼ-トランス活性化タンパク質 6; SPATS2-様タンパク質 (精子形成関連、セリンリッチ 2-様タンパク質、SPATS2L)	NM_015535
28	USP18	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 18	NM_017414
29	IFI6	インターフェロン,アルファ-誘導性タンパク質 6; インターフェロン,アルファ-誘導性タンパク質クローン IFI-6-16; G1P3;	NM_002038
30	HSXIAPAF1	XIAP 関連因子-1; BIRC4BP、	NM_017523
31	LAMP3	リソソーム関連膜タンパク質 3	NM_014398

10

20

30

40

一実施態様では、拡張ISMは、少なくとも一つのインターフェロン応答性遺伝子IFI27、CIG5、IFI44L、IFI44、OAS1、OAS3、IFIT1、G1P2、HERC5、MX1、EPSTI1、IFIT3及びIFI6、又はその組合せ、又はこのようなインターフェロン応答遺伝子の全て（「拡張ISM-A」）の発現レベルの測定を含む。

【0063】

「24-遺伝子ISMシグナチャ」又は「24-遺伝子ISM」は、ここで使用される場合、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、又は全てのインターフェロン応答遺伝子の測定を指し、少なくとも一つのインターフェロン応答遺伝子はCHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1、又は組合せ又はこのようなインターフェロン応答遺伝子の全てである。

10

【0064】

「3-遺伝子ISMシグナチャ」又は「3-遺伝子ISM」とは、ここで使用される場合、1、2又は3つのインターフェロン応答遺伝子の発現レベルの測定を指し、少なくとも一つのインターフェロン応答遺伝子はEPSTI1、HERC5又はTYK1(CMPK2)である。一実施態様では、3-遺伝子ISMシグナチャは、EPSTI1、HERC5及びTYK1の発現レベルの測定を含む。別の実施態様では、3-遺伝子ISMシグナチャは、EPSTI1及びHERC5の発現レベルの測定を含む。別の実施態様では、3-遺伝子ISMシグナチャは、EPSTI1及びTYK1の発現レベルの測定を含む。別の実施態様では、3-遺伝子ISMシグナチャは、HERC5及びTYK1の発現レベルの測定を含む。また別の実施態様では、3-遺伝子ISMシグナチャは、TYK1、HERC5又はEPSTI1の発現レベルの測定を含む。

20

【0065】

「IRGステータス」とはここで使用される場合、患者における一又は複数のIRGの遺伝子発現レベルを反映しうる患者におけるIRGの生物学的ステータスを指す。患者はISMlo又はISMhiでありうる。

30

【0066】

「ISMlo」又は「ISM低」は、ここで使用される場合、健常人又はコントロールにおける同じIRGの発現レベルに対する彼/彼女のIRGの発現レベルを反映する自己免疫性疾患患者のIRGステータスであって、ISM低自己免疫性患者のIRG発現レベルが一般的に(1)健常人(又はコントロール)のIRGの発現レベルの平均値×1.5未満又は(2)健常人(又はコントロール)における同じIRGの発現レベルの平均値に対して2標準偏差未満であるIRGステータスを指す。ISM低の指定は、別段の定めがある場合を除き、特定のアッセイ又は特定のセットのIRGに依存しない。一実施態様では、インターフェロンシグナチャメトリック、拡張ISM、拡張ISM-A、24-遺伝子ISM又は3-遺伝子ISMのIRGの何れか一つ又は組合せが、自己免疫性患者のIRGステータスを評価するために使用される。一実施態様では、ISM低は、健常人(又はコントロール)のIRGの発現レベルの平均値×1.4未満である。他の実施態様では、ISM低は、健常人(又はコントロール)のIRGの発現レベルの平均値×1.3、1.2、又は1.1未満である。他の実施態様では、ISM低は、健常人(又はコントロール)のIRGの発現レベルと同じ値である。他の実施態様では、ISM低は、健常人(又はコントロール)における同じIRGの発現レベルの平均値に対して1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、又は1.1標準偏差未満である。

40

【0067】

「ISMhi」又は「ISM高」とは、ここで使用される場合、健常人又はコントロールにおける同じIRG発現レベルの発現レベルに対する彼/彼女のIRGの発現レベルを

50

反映する自己免疫性患者の生物学的ステータスであって、ISM高自己免疫性疾患患者のIRG発現レベルが一般的に(1)健常人(又はコントロール)のIRGの発現の値×1.5以上又は(2)健常人(又はコントロール)における同じIRGの発現レベルの平均値に対して2標準偏差以上である生物学的ステータスを指す。

【0068】

「ハウスキーピング遺伝子」なる用語は、その活性が細胞機能の維持について必須であるタンパク質をコードする遺伝子のグループを指す。これらの遺伝子は典型的には、全細胞タイプにおいて類似して発現される。ハウスキーピング遺伝子は、限定するものではないが、トランスフェリン受容体(TFRC)、リボソームタンパク質L19(NP_000972)、グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素(GAPDH)、Cyp1、アルブミン、アクチン(例えば-アクチン)、チューブリン、シクロフィリン、ヒポキサンチン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ(HRPT)、リボソームタンパク質L32(NP_001007075)、及びリボソームタンパク質/遺伝子28S(例えばQ9Y399)及び18Sをふくむ。

【0069】

本明細書中で用いる「試料」又は「試験試料」なる用語は、例えば理学的、生化学的、化学的及び/又は生理学的特徴に基づいて特性を示す又は同定される、細胞実体及び/又は他の分子実体を含有する対象とする被検体から得られる、又は対象とする被検体由来の組成物を指す。一実施態様では、この定義には、血液及び生物起源の他の液体試料、及び生検試料などの組織試料又は組織培養物又はこれら由来の細胞が包含される。細胞試料の供給源は、新鮮な、凍結されたおよび/または保存されていた臓器や組織試料または生検または吸引による固形組織;血液または血液成分;体液;及び被検体の妊娠期または発生期の任意の時期の細胞ないし血漿であってもよい。「試料」又は「試験試料」なる用語は、試薬による処理、可溶化又は特定成分(例えばタンパク質又はポリヌクレオチド)の濃縮、又は切断のための半固形又は固形マトリックスへの包埋といった、調達後の何れかの方法で操作されている生物学的試料が含まれる。本明細書中で、組織試料の「切片」は、組織試料の一部又は断片、例えば、組織の薄切り又は組織からの細胞片を意味する。サンプルは、限定するものではないが、全血、血液由来細胞、血清、血漿、リンパ液、滑液、細胞抽出物、及びその組合せを含む。一実施態様では、サンプルは臨床サンプルである。別の実施態様では、サンプルは診断アッセイにおいて使用される。

【0070】

一実施態様では、サンプルはタイプIインターフェロン阻害剤による治療より前に被験体又は患者から得られる。別の実施態様では、サンプルはタイプIインターフェロン阻害剤による少なくとも一つの治療後に被験体又は患者から得られる。

【0071】

「参照サンプル」は、ここで使用される場合、比較目的に使用される何れかのサンプル、スタンダード、又はレベルを指す。一実施態様では、参照サンプルは同じ被験体又は患者の体の健常な及び/又は非疾患部分から得られる(例えば、組織又は細胞)。別の実施態様では、参照サンプルは同じ被験体又は患者の体の未処置組織及び/又は細胞から得られる。また別の実施態様では、参照サンプルは被験体又は患者ではない個体の体の健常な及び/又は非疾患部分から得られる(例えば、組織又は細胞)。さらに別の実施態様では、参照サンプルは被験体又は患者ではない個体の体の未処置組織及び/又は細胞部分から得られる。

【0072】

ある実施態様では、参照サンプルは、試験サンプルが得られた時と異なる一又は複数の時間点で得られた同じ被験体又は患者からの単一サンプル又は組み合わせられた複数のサンプルである。例えば、参照サンプルは、試験サンプルが得られた時より早い時間点で同じ被験体又は患者から得られる。ある実施態様では、参照サンプルは、被験体又は患者ではない一又は複数の個体から得られる「サンプル」なる用語下の上記に定義される全タイプの生物学的サンプルを含む。ある実施態様では、参照サンプルは被験体又は患者ではな

10

20

30

40

50

い、血管新生障害(例えば、癌)を有する一又は複数の個体から得られる。

【0073】

ある実施態様では、参照サンプルは、被験体又は患者ではない一又は複数の健常個体から得られる組み合わせられた複数のサンプルである。ある実施態様では、参照サンプルは、被験体又は患者ではない疾患又は障害(例えば血管新生障害、例えば癌)を有する一又は複数の個体からの組み合わせられた複数のサンプルである。ある実施態様では、参照サンプルは、被験体又は患者ではない一又は複数の個体からの正常組織又はプールされた血漿又は血清サンプルからのプールされたRNA サンプルである。

【0074】

ループス管理における標準治療は、現在の認証された医療業務パターン、リウマチ学団体(例えばAmerican College of Rheumatology、European League Against Rheumatism)によって作成された認証されたガイダンス文書、及び治療医師の裁量に基づく。従って、「標準治療」とは、ここで使用される場合、ループス患者の特定の群及び疾患活動性の重症度に応じたループスの兆候及び症状の評価及び管理を意味する。ループス患者は適切な管理をにも関わらず、診断が為されたずっと後にも疾患活動性を持ち続け、しばしば新たな臓器系又は特定の臓器系ダメージを伴う。ループスには3つのパターンの疾患活動性がある:紅斑(又は寛解、再発性疾患活動性)、慢性活動性疾患、及び長期静止状態。これらの疾患パターンは、系統的臨床評価、ルーチンのラボ検査、疾患活動性の標準化測定、及び健康状態及び生活の質の患者の自身の見識によるこれらの評価の統合を使用して特徴づけられる。患者の紅斑の兆候及び症状が持続又は悪化するに従い、医師は薬物療法及び/又は投与量における変更の必要性を見出しうる。ループスをコントロールするために使用される薬物療法は、限定するものではないが、次:(1)NSAID、例えば店頭でのNSAID、例えば、ナプロキセン(Aleve)及びイブプロフェン(Advil、Motrin、他)、及び処方で利用可能な強NSAID;(2)抗マラリア薬、例えば、ヒドロキシクロロキン(Plaquenil);(3)副腎皮質ステロイド、例えば、プレドニゾン及び他のタイプの副腎皮質ステロイド、及び(4)免疫抑制剤、例えば、シクロホスファミド(Cytosan)、アザチオプリン(Imuran、Azasan)、ミコフェノール酸(Cellcept)、レフルノミド(Arava)及びメトトレキサート(Trexall)を含む。

【0075】

「抗体依存性細胞媒介性細胞障害」または「ADCC」は、Fcレセプター(FcR)を発現する非特異的細胞障害性細胞(例えば、ナチュラルキラー(NK)細胞、好中球、及びマクロファージ)が標的細胞上の結合した抗体を認識し、続いて標的細胞を溶解する細胞媒介性反応を指す。ADCCを媒介する一次細胞であるNK細胞は、FcRIIのみを発現する一方、単球はFcRI、FcRII及びFcRIIIを発現する。造血性細胞でのFcRの発現は、Ravetch及びKinet, Annu.Rev.Immunol., 9:457-92(1991)の464頁の表3に要約されている。対象分子のADCC活性を評価するためには、米国特許第5500362号又は第5821337号に記載されているようなインビトロADCCアッセイが実施されうる。そのようなアッセイのための有用なエフェクター細胞は、末梢血単核細胞(PBMC)及びナチュラルキラー(NK)細胞を含む。あるいは、又は付加的に、対象分子のADCC活性は、例えばClynes等.PNAS(USA), 95:652-656(1998)に開示されたような動物モデルにおいて、インビボで評価されてもよい。

【0076】

「ヒトエフェクター細胞」とは、1つ又は複数のFcRsを発現し、エフェクター機能を実行する白血球のことである。好ましくは、その細胞が少なくともFcRIIIを発現し、ADCCエフェクター機能を実行する。ADCCを媒介するヒト白血球の例として、末梢血単核細胞(PBMC)、ナチュラルキラー(NK)細胞、単球、細胞障害性T細胞及び好中球が含まれるが、PBMCとNK細胞が好適である。

「Fcレセプター」および「FcR」は、抗体のFc領域に結合するレセプターを表す。好適なFcRは、天然配列ヒトFcRである。さらに好適なFcRは、IgG抗体(

10

20

30

40

50

レセプター)に結合し、Fc RI、Fc RII及びFc RIIIサブクラスのレセプターを含むものであり、これらのレセプターの対立遺伝子変異体及び選択的スプライシング型を含む。Fc RIIレセプターは、Fc RIIA(「活性化レセプター」)及びFc RII B(「阻害レセプター」)を含み、それらは、主としてその細胞質ドメインにおいて異なる類似のアミノ酸配列を有する。活性化レセプターFc RIIAは、その細胞質ドメインに、免疫レセプターチロシン-ベース活性化モチーフ(ITAM)を有する。阻害レセプターFc RII Bは、その細胞質ドメインに、免疫レセプターチロシン-ベース阻害モチーフ(ITIM)を有する(Daeron, Annu. Rev. Immunol., 15:203-234(1997)参照)。Fc RはRavetch及びKinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92 (1991); Capelら, Immunomethods 4:25-34 (1994); 及びde Haasら, J. Lab. Clin. Med. 126:330-41 (1995)において概説

10

【0077】

「補体依存性細胞障害」もしくは「CDC」は、補体の存在下で標的を溶解することを意味する。補体活性化経路は補体系(C1q)の第1補体が、同族抗原と結合した分子(例えば、抗体)に結合することにより開始される。補体の活性化を評価するために、CDCアッセイを、例えばGazzano-Santoro等, J. Immunol. Methods 202:163 (1996)に記載

20

されているように実施することができる。

「成長阻害」抗体は、抗体が結合する抗原を発現している細胞の増殖を阻害又は低減するものである。例えば、アンタゴニストはインビトロ及び/又はインビボでのB細胞の増殖を阻害又は低減しうる。

「アポトーシスを誘導する」抗体とは、標準的なアポトーシスアッセイにより測定できるようなB細胞などのプログラム細胞死、例えば、アネキシンVの結合、DNA断片化、細胞収縮、小胞体の肥大、細胞断片化、及び/又は膜小嚢の形成(アポトーシス体と呼称)を誘導するものである。

【0078】

「天然抗体」は、通常、2つの同一の軽(L)鎖及び2つの同一の重(H)鎖からなる、約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各軽鎖は一つの共有ジスルフィド結合により重鎖に結合しており、ジスルフィド結合の数は、異なった免疫グロブリンアイソタイプの重鎖の中で変化する。また各重鎖と軽鎖は、規則的に離間した鎖間ジスルフィド結合を有している。各重鎖は、多くの定常ドメインが続く可変ドメイン(V_H)を一端に有する。各軽鎖は、一端に可変ドメイン(V_L)を、他端に定常ドメインを有する；軽鎖の定常ドメインは重鎖の第一定常ドメインと整列し、軽鎖の可変ドメインは重鎖の可変ドメインと整列している。特定のアミノ酸残基が、軽鎖及び重鎖可変ドメイン間の界面を形成すると考えられている。

30

【0079】

「可変」という用語は、可変ドメインのある部位が、抗体の中で配列が広範囲に異なっており、その特定の抗原に対する各特定の抗体の結合性及び特異性に使用されているという事実を意味する。しかしながら、可変性は抗体の可変ドメインにわたって一様には分布していない。軽鎖及び重鎖の可変ドメインの両方の高頻度可変領域と呼ばれる3つのセグメントに濃縮される。可変ドメインのより高度に保持された部分はフレームワーク領域(FR)と呼ばれる。天然の重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、シート構造を結合し、ある場合にはその一部を形成するループ結合を形成する、3つの高頻度可変領域により連結されたシート配置を主にとる4つのFRをそれぞれ含んでいる。各鎖の高頻度可変領域は、FRによって近接して結合され、他の鎖の高頻度可変領域と共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与している(Kabatら, Sequence of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。定常ドメインは、抗体の抗原への結合に直接関連しているものではないが、種々のエフ

40

50

エクター機能、例えばADCCへの抗体の関与を示す。

【0080】

抗体のパパイン消化は、「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗体結合断片を生成し、その各々は単一の抗原結合部位を持ち、残りは容易に結晶化する能力を反映して「Fc」断片と命名される。ペプシン処理は $F(ab')_2$ 断片を生じ、それは2つの抗原結合部位を持ち、抗原を交差結合することができる。

「Fv」は、完全な抗原認識及び抗原結合部位を含む最小抗体断片である。この領域は、堅固な非共有結合をなした一つの重鎖及び一つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。この配置において、各可変ドメインの3つの高頻度可変領域は相互に作用して V_H-V_L 二量体表面に抗原結合部位を形成する。集合的に、6つの高頻度可変領域が抗体に抗原結合特異性を付与する。しかし、単一の可変ドメイン(又は抗原に対して特異的な3つの高頻度可変領域のみを含むFvの半分)でさえ、全結合部位よりも親和性が低くなるが、抗原を認識して結合する能力を有している。

【0081】

またFab断片は、軽鎖の定常ドメインと重鎖の第一定常領域(CH1)を有する。Fab断片は、抗体ヒンジ領域からの一又は複数のシステインを含む重鎖CH1領域のカルボキシ末端に数個の残基が付加している点でFab断片とは異なる。Fab'-SHは、定常ドメインのシステイン残基が少なくとも一つの遊離チオール基を担持しているFab'に対するここでの命名である。 $F(ab')_2$ 抗体断片は、間にヒンジシステインを有するFab'断片の対として生産された。また、抗体断片の他の化学結合も知られている。

任意の脊椎動物種からの抗体(イムノグロブリン)の「軽鎖」には、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ()及びラムダ()と呼ばれる2つの明確に区別される型の一つが割り当てられる。

抗体の重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、抗体は異なるクラスが割り当てられる。完全な抗体には5つの主要なクラスがある: IgA、IgD、IgE、IgG及びIgM、更にそれらは、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、及びIgA2等のサブクラス(イソ型)に分かれる。抗体の異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインはそれぞれ、 γ 、 δ 、 ϵ 、及び μ と呼ばれる。イムノグロブリンの異なるクラスのサブユニット構造及び三次元立体配位はよく知られている。

【0082】

「一本鎖Fv」又は「scFv」抗体断片は、抗体の V_H 及び V_L ドメインを含み、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖に存在する。好ましくは、Fvポリペプチドは V_H 及び V_L ドメイン間にポリペプチドリンカーを更に含み、それはscFvが抗原結合に望まれる構造を形成するのを可能にする。scFvの概説については、The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg及びMoore編, Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)のPluckthunを参照のこと。

「ダイアボディ」なる用語は、二つの抗原結合部位を持つ小さい抗体断片を指し、その断片は同一のポリペプチド鎖(V_H-V_L)内で軽鎖可変ドメイン(V_L)に重鎖可変ドメイン(V_H)が結合してなる。非常に短いために同一鎖上で二つのドメインの対形成が可能であるリンカーを使用して、ドメインを他の鎖の相補ドメインと強制的に対形成させ、二つの抗原結合部位を創製する。ダイアボディーは、例えば、EP 404,097; WO 93/11161; 及びHollingerら, Proc.Natl.Acad.Sci. USA 90:6444-6448 (1993)に更に詳細に記載されている。

【0083】

ここで使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を意味する。すなわち、集団を構成する個々の抗体は、一般的に少量存在しうる変異形などのモノクローナル抗体の産生中に生じうる突然変異形を除いて同一のもの及び/又は同じエピトープに結合するものである。異なる決定基(エピトープ)に対する異なる抗体を典型的には含むポリクローナル抗体調製物とは異なり、各モノクローナル抗体は抗原の単一の決定基に対するものである。その特異性に加えて、モノクローナル抗体

10

20

30

40

50

は他のイムノグロブリンの混入がないという利点がある。「モノクローナル」との修飾語句は、実質的に均一な抗体の集団から得たものとしての抗体の性質を表すものであり、抗体が何か特定の方法による生成を必要として構築したものであることを意味するものではない。例えば、本発明において使用されるモノクローナル抗体は、最初にKohler等, *Nature*, 256:495 (1975)に記載されたハイブリドーマ法によって作ることができ、あるいは組換えDNA法によって作ることができる(例えば米国特許第4816567号を参照のこと)。また「モノクローナル抗体」は、例えば、Clackson等, *Nature*, 352:624-628 (1991)およびMarks等, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1991)に記載された技術を用いてファージ抗体ライブラリーから作成することもできる。

【0084】

ここで言うモノクローナル抗体は、特に「キメラ」抗体(免疫グロブリン)を含み、それは特定の種由来または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体が持つ配列に一致するまたは類似する重鎖および/または軽鎖の一部を含むものであり、残りの鎖は、所望の生物学的活性を表す限り、抗体断片のように他の種由来または他の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体が持つ配列に一致するまたは類似するものである(米国特許第4,816,567号; およびMorrisonら, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855 (1984))。ここで対象とするキメラ抗体には、非ヒト霊長類(例えば、ヒヒ、アカゲザル又はカニクイザルなどの旧世界サル)由来の可変ドメイン抗原結合配列とヒト定常領域配列を含む「霊長類化」抗体を含む(米国特許第5,693,780号)。

【0085】

非ヒト(例えばマウス)の抗体の「ヒト化」型は、非ヒトイムノグロブリン(免疫グロブリン)に由来する最小配列を含むキメラ抗体である。大部分において、ヒト化抗体は、レシピエントの高頻度可変領域の残基が、マウス、ラット、ウサギ又は所望の特異性、親和性及び能力を有する非ヒト霊長類のような非ヒト種(ドナー抗体)からの高頻度可変領域の残基によって置換されたヒト免疫グロブリン(レシピエント抗体)である。例として、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域(FR)残基は、対応する非ヒト残基によって置換される。更に、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にも、もしくはドナー抗体にも見出されない残基を含んでいてもよい。これらの修飾は抗体の特性を更に洗練するために行われる。一般に、ヒト化抗体は、全てあるいは実質的に全ての高頻度可変ループが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、ヒト免疫グロブリン配列の高頻度可変ループが上記のFR置換を除くFRのすべて又は実質的にすべてである少なくとも一又は一般的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含むであろう。また、ヒト化抗体は、場合によっては免疫グロブリン定常領域の一部、一般的にはヒト免疫グロブリンのもの少なくとも一部を含む。更なる詳細については、Jones等, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann等, *Nature* 332:323-329 (1988); 及びPresta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)を参照のこと。

【0086】

「フレームワーク」又は「FR」は、超可変領域(HVR)残基以外の可変ドメインを指す。可変ドメインのFRは一般的に4つのFRドメイン: FR1、FR2、FR3、及びFR4から成る。これにより、HVR及びFR配列は一般的に、VH(又はVL)において次の配列において現れる: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0087】

「超可変領域」又は「HVR」なる用語は、ここで使用される場合、配列において超可変であるか及び/又は構造的に定義されたループを形成する(「超可変ループ」)抗体可変ドメインの領域の各々を指す。一般的に、天然の4鎖抗体は6つのHVR; VH(H1、H2、H3)の3つ、VL(L1、L2、L3)の3つを含む。HVRは一般的に超可変ループからのアミノ酸残基を含むか及び/又は「相補性決定領域」(CDR)を形成し、後者は最も高い配列可変性であるか及び/又は抗原認識に関与する。HVRは、ここで使用される場合、位置24-36(L1)、46-56(L2)、89-97(L3)、

10

20

30

40

50

26 - 35 B (H1)、47 - 65 (H2)、及び93 - 102 (H3)内に位置する何れかの数の残基を含む。従って、HVRは先に記述される位置における残基を含む：

A) 24 - 34 (L1)、50 - 52 (L2)、91 - 96 (L3)、26 - 32 (H1)、53 - 55 (H2)、及び96 - 101 (H3) (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987);

B) 24 - 34 (L1)、50 - 56 (L2)、89 - 97 (L3)、31 - 35 B (H1)、50 - 65 (H2)、及び95 - 102 (H3) (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)).

C) 30 - 36 (L1)、46 - 55 (L2)、89 - 96 (L3)、30 - 35 (H1)、47 - 58 (H2)、93 - 100 a - j (H3) (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)).

【0088】

別段の定めがある場合を除き、HVR残基及び可変ドメインにおける他の残基(例えばFR残基)はここではKabat et al., supraに従って番号付けされる。

【0089】

「完全な抗体」とは、異種性分子、例えば細胞障害性分子又は放射性標識などとコンジュゲートしていない抗体である(本明細書中で定義される)。

【0090】

「単離された」抗体は、その自然環境の成分から同定され分離され及び/又は回収されたものを意味する。その自然環境の汚染成分は、抗体の診断又は治療への使用を妨害する物質であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質様又は非タンパク質様溶質が含まれる。好ましい実施態様においては、抗体は、(1)ローリー(Lowry)法により定量して、抗体が95重量%より多くなるまで、最も好ましくは99重量%より多くなるまで、(2)スピニングカップシークエネーターを使用することにより、N末端あるいは内部アミノ酸配列の少なくとも15の残基を得るのに十分な程度まで、あるいは、(3)クーマシーブルーあるいは好ましくは銀染色を用いた非還元あるいは還元条件下でのSDS-PAGEによる均一性が得られるように十分な程度まで精製される。抗体の自然環境の少なくとも一つの成分が存在しないため、単離された抗体には、組換え細胞内のインサイツの抗体が含まれる。しかしながら、通常は、単離された抗体は少なくとも一つの精製工程により調製される。

【0091】

参照ポリペプチド配列に関する「パーセント(%)アミノ酸配列同一性」とは、配列を整理させ、最大のパーセント配列同一性を得るために必要なならば間隙を導入し、如何なる保存的置換も配列同一性の一部と考えないとした後の、特定の参照ポリペプチド配列のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセントとして定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を測定する目的のためのアラインメントは、当業者の技量の範囲にある種々の方法、例えばBLAST、BLAST-2、ALIGN、又はMegalign(DNASTAR)ソフトウェアのような公に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用することにより達成可能である。当業者であれば、比較される配列の完全長に対して最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列をアラインメントするための適切なパラメータを決定することができる。しかし、ここでの目的のためには、%アミノ酸配列同一性値は、配列比較コンピュータプログラムALIGN-2を使用することによって得られる。ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムはジェネンテック社によって作製され、ソースコードは米国著作権庁、ワシントンD.C., 20559に使用者用書類とともに提出され、米国著作権登録番号TXU510087で登録されている。ALIGN-2プログラムはジェネンテック社、サウス サン フランシスコ、カリフォルニアから公的に入手可能であり、ソースコードからコンパイルしてもよい。ALIGN-2プログラムは、UNIX(登録商標)オペレーティングシステム、好ましくはデジタルUNIX(登録商標)V4.0Dでの使用のためにコンパイルされる。全ての配列比

10

20

30

40

50

較パラメータは、ALIGN-2プログラムによって設定され変動しない。

【0092】

アミノ酸配列比較にALIGN-2が用いられる状況では、与えられたアミノ酸配列Aの、与えられたアミノ酸配列Bとの、又はそれに対する%アミノ酸配列同一性(あるいは、与えられたアミノ酸配列Bと、又はそれに対して或る程度の%アミノ酸配列同一性を持つ又は含む与えられたアミノ酸配列Aと言うこともできる)は次のように計算される：

分率X/Yの100倍

ここで、Xは配列アラインメントプログラムALIGN-2のA及びBのプログラムアラインメントによって同一であると一致したスコアのアミノ酸残基の数であり、YはBの全アミノ酸残基数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さとは異なる場合、AのBに対する%アミノ酸配列同一性は、BのAに対する%アミノ酸配列同一性とは異なることは理解されるであろう。特に断らない限りは、ここでの全ての%アミノ酸配列同一性値は、直ぐ上のパラグラフに示したようにALIGN-2コンピュータプログラムを用いて得られる。

10

【0093】

「薬学的製剤」なる用語は、その含有される活性成分の生物学的活性を有効にする形態であり、製剤が投与されうる被験体に許容できない毒性である更なる成分を含有しない調製物を指す。

【0094】

「薬学的に許容可能な担体」とは、被験体に非毒性である、活性成分以外の薬学的製剤における成分を指す。薬学的に許容可能な担体は、限定するものではないが、バッファー、賦形剤、安定剤、又は保存剤を含む。

20

【0095】

「中和抗体」は、それが結合する標的抗原のエフェクター機能を除去又は有意に低減できる抗体分子である。従って、「中和」抗IFN- γ 抗体は、IFN- γ のエフェクター機能、例えば受容体結合及び/又は細胞反応の誘発を除去又は有意に低減できる。

【0096】

例示的なアッセイは、IFN- γ の受容体活性化活動を中和する抗IFN- γ 抗体の能力をモニターするものである。例えば、中和がIFNAR1/R2受容体複合体のチロシンリン酸化を低減させる(リガンド結合から生じる)候補抗体の能力によって測定される、1995年6月1日に公開されたWO 95/14930に記載されるKinase Receptor Activation (KIRA) Assayを参照のこと。

30

【0097】

あるいは、IFN- γ による細胞応答の誘発を中和する抗IFN- γ 抗体の能力は、Kawade, J. Interferon Res. 1:61-70 (1980), or Kawade and Watanabe, J. Interferon Res. 4:571-584 (1984), or Yousefi, et al., Am. J. Clin. Pathol. 83: 735-740 (1985)に記載されるIFN- γ の抗ウイルス活性の中和をモニタすることによって、又はKurabayashi et al., Mol. Cell Biol., 15: 6386 (1995)に記載される、電気泳動移動度シフトアッセイにおける、インターフェロン刺激応答要素(ISRE)由来のオリゴヌクレオチドへのシグナル伝達分子、インターフェロン刺激因子3 (ISGF3)の結合を活性化させるIFN- γ の能力を中和する抗IFN- γ 抗体の能力を試験することによって試験されうる。

40

【0098】

「有意な」低減とは、標的抗原(例えばIFN- γ)のエフェクター機能、例えば受容体(例えばIFNAR2)結合及び/又は細胞応答の誘発の少なくとも約60%、又は少なくとも約70%、好ましくは少なくとも約75%、より好ましくは少なくとも約80%、さらにより好ましくは少なくとも約85%、さらにより好ましくは少なくとも約90%、さらにより好ましくは少なくとも約95%、最も好ましくは少なくとも約99%の低減を意味する。好ましくは、ここに定義される「中和」抗体は、Kawade (1980), supra, or Yousefi (1985), supraの抗ウイルスアッセイによって決定されるIFN- γ の抗ウイルス活性の少なくとも約60%、又は少なくとも約70%、好ましくは少なくとも約75%

50

、より好ましくは少なくとも約80%、さらにより好ましくは少なくとも約85%、さらにより好ましくは少なくとも約90%、さらにより好ましくは少なくとも約95%、最も好ましくは少なくとも約99%を中和できるだろう。別の好ましい実施態様では、ここでの「中和」抗体は、IFN- 結合により、IFNAR1 / IFNAR2 受容体複合体のチロシンリン酸化を、少なくとも約60%、又は少なくとも約70%、好ましくは少なくとも約75%、より好ましくは少なくとも約80% ;さらにより好ましくは少なくとも約85%、さらにより好ましくは少なくとも約90%、さらにより好ましくは少なくとも約95%、最も好ましくは少なくとも約99%低減でき、上記のKIRAアッセイにおいて決定される。特に好ましい実施態様では、ここでの中和抗IFN- 抗体は、IFN- の全て、又は実質的に全てのサブタイプを中和できるが、IFN- を中和できないだろう。この意味では、「実質的に全て」なる用語は、中和抗IFN- 抗体が少なくともIFN- 1、IFN- 2、IFN- 4、IFN- 5、IFN- 8、IFN- 10、及びIFN- 21を中和することを意味する。

10

【0099】

「被験体」又は「患者」は、ここではヒト被験体又は患者である。一般的に、このような被験体又は患者はループスの治療に適格である。一実施態様では、このような適格な被験体又は患者は、例えば、新たな紅斑と新たに診断されたか過去に診断された、又は新たな紅斑により慢性的にステロイド依存、又はループスを発症するリスクにあるかに関わらず、ループスであると診断されているか又はループスの一又は複数の兆候、症状、又は他の指標を経験したか又は経験しているものである。別の実施態様では、治療される患者は、下記のような自己抗体を検出するアッセイを使用してスクリーニング可能であり、自己抗体産物は定性的に、好ましくは定量的に評価される。SLEに伴う例示的なこのような自己抗体は、抗核抗体(ANA)、抗二本鎖DNA(dsDNA)抗体、抗Sm抗体、抗核内リボ核タンパク質抗体、抗リン脂質抗体、抗リボソームP抗体、抗Ro/SS-A抗体、抗Ro抗体、抗RNP抗体、及び抗La抗体である。

20

【0100】

「安定」製剤は、保存時にその中のタンパク質が本質的にその物理的安定性及び/又は化学的安定性及び/又は生物学的活性を保持するものである。その製剤は、保存時に本質的にその物理的及び化学的安定性、並びにその生物学的活性を保持するのが望ましい。保存期間は一般にその製剤の意図された有効期間に基づき選択される。タンパク質の安定性を測定するための様々な分析技法が当該技術分野で利用でき、例えば、Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee編, Marcel Dekker, Inc., New York, New York, Pubs. (1991)及びJones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993)に概説されている。選択された温度で選択された期間、安定性を測定することができる。好ましくは、製剤は約40°Cで少なくとも約2-4週間安定であり、及び/又は約5°C及び/又は15°Cで少なくとも3ヶ月安定であり、及び/又は約-20°Cで少なくとも3ヶ月又は少なくとも1、2、3、又は4年安定である。更に、製剤は好ましくは、製剤の凍結(例えば-70°Cまで)及び解凍後、例えば1、2又は3サイクルの凍結解凍後に安定である。安定性は、(例えば、分子ふるいクロマトグラフィーを用いた、濁度を測定することによる、及び/又は視覚検査による)凝集体形成の評価;カチオン交換クロマトグラフィー又はキャピラリーゾーン電気泳動を用いて電荷不均一性を評定することによる;アミノ末端又はカルボキシ末端配列分析;質量分析;還元抗体とインタクトな抗体を比較するSDS-PAGE分析;ペプチドマップ(例えばトリプシン又はLYS-C)分析;抗体の生物学的活性又は抗原結合機能を評価することを含む多様な異なる方法で定性的及び/又は定量的に評価することができる。不安定性は、凝集、脱アミド(例えばAsn脱アミド)、酸化(例えばMet酸化)、異性化(例えばAsp異性化)、クリッピング/加水分解/断片化(例えば、ヒンジ領域断片化)、スクシンイミド形成、不对システイン、N末端伸長、C末端プロセッシング、糖鎖付加変化等の何れか一又は複数を伴うことがある。

30

40

【0101】

「ヒスチジンバッファー」はヒスチジンイオンを含んでなるバッファーである。ヒスチ

50

ジンバッファの例は、ヒスチジクロライド、ヒスチジンアセテート、ヒスチジンホスフェート、ヒスチジンサルフェートを含む。ここでの実施例において同定される好ましいヒスチジンバッファは、ヒスチジクロライドであった。一実施態様では、ヒスチジクロライドバッファは、L-ヒスチジン（遊離塩基、個体）を塩酸（液体）で滴定することによって調製される。別の実施態様では、ヒスチジンバッファは、所望のpHを得るためにヒスチジン及びヒスチジン-塩酸塩の混合物によって調製される。好ましくは、ヒスチジンバッファ又はヒスチジクロライドバッファは、pH 5.5~6.5、好ましくはpH 5.8~6.2である。

【0102】

ここでの「糖類」は、単糖類、二糖類、三糖類、多糖類、糖アルコール、還元糖、非還元糖等を含む一般的組成 $(CH_2O)_n$ 及びその誘導体を含む。ここでの糖類の例は、グルコース、スクロース、トレハロース、ラクトース、フルクトース、マルトース、デキストラン、グリセリン、デキストラン、エリスリトール、グリセロール、アラビトール、シリトール、ソルビトール、マンニトール、メリビオース、メレチトース、ラフィノース、マンノトリオース、スタキオース、マルトース、ラクツロース、マルツロース、グルシトール、マルチトール、ラクチトール、イソ-マルツロース等を含む。

【0103】

ここで、「界面活性剤」は界面活性な薬剤、好ましくは非イオン性界面活性剤を意味する。ここでの界面活性剤の例は、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート20及びポリソルベート80）；ポロキサマー（例えばポロキサマー188）；トリトン（Triton）；ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）；ラウリル硫酸ナトリウム；ナトリウムオクチルグルコシド；ラウリル-、ミリスチル-、リノレイル-、又はステアリル-スルホベタイン；ラウリル-、ミリスチル-、リノレイル-又はステアリル-サルコシン；リノレイル-、ミリスチル-、又はセチル-ベタイン；ラウロアミドプロピル-、ココアミドプロピル-、リノールアミドプロピル-、ミリスタミドプロピル-、パルミドプロピル-、又はイソステアラミドプロピル-ベタイン（例えばラウロアミドプロピル）；ミリスタミドプロピル-、パルミドプロピル-、又はイソステアラミドプロピル-ジメチルアミン；ナトリウムメチルココイル-、又は二ナトリウムメチルオレイル-タウレート；及びMONAQUAT（商標）シリーズ（Mona Industries, Inc., Paterson, New Jersey）；ポリエチルグリコール、ポリプロピルグリコール、及びエチレン・プロピレングリコール共重合体（例えばプルロニクス（Pluronics）、PF68等）；等々を含む。ここでの好ましい界面活性剤はポリソルベート20である。

【0104】

紅斑は、新たな又は悪化した臨床徴候及び症状及び/又はラボ測定を有する、一又は複数の臓器系における疾患活動性における測定可能な増加である。査定者によって臨床的に有意であるとみなされなければならない、通常、治療の変更又は増加が少なくとも考えられうる。(Ruperto et al., International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus* (2011) 20: 453-462を参照)。「紅斑」とは免疫性障害と診断された患者における疾患活動性の発生を指す；SLEでは軽度の紅斑はその患者の過去のスコアに対する全身性エリテマトーデス疾患活動性インデックス（SLEDAI）における4単位の増加によって、重度な紅斑はSLEDAIにおける12単位によって定義されている。SLEDAIは2つの免疫学的検査を含む16の臨床症状及び8のラボ測定に基づく疾患活動性の複合評価を表し、0~105の全体スコアの範囲が考えられる。

【0105】

「ループス紅斑の低減」又は「紅斑の低減」及びその文法的均等物は、文脈に応じて、プラセボ/コントロールグループに対する紅斑の数における低下、紅斑までの時間における低下、紅斑の重症度における低下を指し、SELENA Flare Index-Revised (SFI-R) (2009)を使用して評価される。

【0106】

SLEの診断は、現在の米国リウマチ学会（ACR）判定基準にに従ってもよい。実施

10

20

30

40

50

例2の記載のように、活動中の疾患は、あるBritish Isles Lupus Activity Group (BILAG)の「A」判定基準又は2つのBILAG「B」判定基準；SLE Disease Activity Index (SLEDAI)；又は下記の実施例に記載され、Furie et al., Arthritis Rheum. 61(9):1143-51 (2009)に説明される全身性エリテマトーデス (SLE) レスポンダーインデックス (SRI) によって定められてもよい。Tan 等 「The Revised Criteria for the Classification of SLE」 Arth Rheum 25 (1982)を翻案したSLE診断に用いるいくつかの徴候、症状又は他の指標は、頬全体にわたる発疹、ジスコイド発疹又は赤くて盛り上がった斑などの頬部発疹、光感受性、例えば日光に対する反応、結果として生じる皮膚発疹の発達又は増加、経口潰瘍、例えば鼻又は口の潰瘍（通常痛くない）、関節炎、例えば2以上の末梢性関節を伴う非浸食性関節炎（関節のまわりの骨が破壊されない関節炎）、漿膜炎、胸膜炎又は心外膜炎、腎臓疾患、例えば尿中の過剰なタンパク質（0.5g/m/日以上又は試験棒で3+）および/または細胞性キャスト（尿および/または白色細胞および/または尿細管細胞由来の異常な成分）、神経病上の徴候、症状又は他の指標、発作（痙攣）、および/またはこのような効果を引き起こすことが知られている薬剤又は代謝性障害がない場合に起こる精神異常、および、血液学的な徴候、症状又は他の指標、例えば溶血性貧血又は白血球減少症（1立方ミリメートルにつき4000細胞以下の血算）または、リンパ球減少症（1立方ミリメートルにつき1500未満のリンパ球）または、血小板減少（1立方ミリメートルにつき100000未満の血小板）であってもよい。白血球減少症およびリンパ球減少症は、2以上が起きたときに発見されなければならない。血小板減少は、それを誘発することが知られている薬剤がない場合に検出されなければならない。本発明は、狼瘡のこれらの徴候、症状又は他の指標に限るものではない。

10

20

【0107】

本明細書中の被検体の「治療（処置）」は、治療的処置と予防的または防止的な方法の両方を意味する。治療の必要なものには、既に狼瘡であるもの、並びに予防すべき狼瘡があるものが含まれる。ゆえに、被検体は狼瘡を有すると診断されていても、狼瘡の素因があるないしは狼瘡にかかりやすくてもよい。

狼瘡の「症状」は、任意の病理的な現象又は構造、機能ないしは感覚の正常からの離脱であり、被検体によって体感され、疾患を示す。

「有効量」なる表現は、狼瘡を予防するか、改善するかまたは、治療するために効果的である抗体の量を指す。

30

【0108】

「中程度～重度の活動性SLE」を伴う患者は、少なくともドメインにおけるBILAG Aスコア、又は少なくともドメインにおけるBILAG Bスコアによって定義される。次のドメインにおけるBILAG Bスコアでは、更なる基準が適用される：1) 体質性ドメイン：食欲不振が寄与するBILAG Bスコアはエントリー要求に考慮されない；2) 筋骨格ドメイン：関節炎（中程度）/腱炎/腱鞘炎が寄与するBILAG Bスコアはエントリー要求に考慮されないが、ただし炎症の客観的兆候（すなわち、圧痛、腫脹又は滲出）が3以上の関節において観察される場合を除く。患者報告の病歴の関節炎は十分ではない；及び3) 精神神経ドメイン：ループス頭痛が寄与するBILAG Bスコアはエントリー要求に考慮されない。認知障害はBスコアに寄与しないが、ただし適切な認知試験を使用して確立され、原資料において記録された場合は除く。

40

【0109】

幾つかの実施態様では、患者は少なくとも一つのBILAG Aスコア又は3以上のBILAG Bスコアを有する。幾つかの実施態様では、患者は1又は2のBILAG Bスコアを有する。

【0110】

BILAG 2004インデックスがBILAGスコアの決定に使用される。Yee, et al. Arthritis & Rheumatism 54:3300-3305, 2006; Isenberg et al., Rheumatology 44:902-906; 2005. BILAG 2004インデックスは、9つの臓器系ドメイン：体質性、皮膚粘膜、精神神経、筋骨格、心呼吸系、胃腸、眼、腎臓、及び血液学的にわたる97の臨床徴候、症

50

状、及びラボパラメーターを評価する。97の症状は前月(4週間)にわたる重症度に対して及び前の検査からの何れかの変化(新規、改善、安定、悪化、非存在)に対して評価される。次いで9つのドメインの各々に関する一つのアルファベットスコア(A~E)が、各臓器カテゴリーにおける検査結果から導きだされる。

【0111】

カテゴリーA-EにおけるSLE疾患活動性のスコア化は、治療する医師の意図の原則に基づく。基本的に、SLEに起因しうる場合にのみ臨床発見はスコア化される。BILAG評価はSLEにおける専門知識を有し、器具の使用における十分な訓練を実施できる臨床医によって実施されなければならない。BILAG評価は一環した様式において、各来診時に同じ査定者によって実施されるべきである。下の表1を参照のこと。下の表1を参照のこと。

10

表1

カテゴリー	定義
A	次の治療の何れかを必要とする重度の疾患活動性: 1. 全身性高用量経口グルココルチコイド(プレドニゾン> 20mg/日に等しい); 2. 静脈内パルスグルココルチコイド(パルスメチルプレドニゾン≥ 500mg に等しい); 3. 全身性免疫調節剤(生物学的製剤, 免疫グロブリン及びプラスマフェレーシスを含む); 4. 高用量のステロイド又は免疫調節剤の存在下における治療的高用量の抗凝固剤、例えば INR3-4 を標的にするワルファリン
B	次の治療の何れかを必要とする中程度の疾患活動性: 1. 全身性低用量経口グルココルチコイド(プレドニゾン≤ 20mg/日に等しい); 2. 筋肉内又は関節内又は軟組織グルココルチコイド注射(メチルプレドニゾン< 500mg に等しい).
C	安定した軽度の疾患。
D	不活性疾患だが、過去に影響した。
E	System never involved.

20

30

【0112】

「SELENA-SLEDAIインデックス」は疾患活動性を評価するための器具として使用される。下の表2はSELENA-SLEDAIスコアを決定するための基準を示す。トータルスコアは、存在に印がついた記述子の隣の重みの合計である。

40

表 2

重み	存在	記述子	定義
8	<input type="checkbox"/>	発作	最近の発生(過去 28 日)。代謝性、感染性又は薬物原因、又は過去の不可逆性 CNS 損傷による発作を除く。
8	<input type="checkbox"/>	精神病	現実の認識における重度の障害による通常の活動において機能する能力の変化。幻覚、散乱、顕著な連合弛緩、貧しい思考内容、顕著な非論理的思考、奇異な、解体型、又は緊張型行動を含む。尿毒症及び薬物原因を除く。
8	<input type="checkbox"/>	器質性脳症候群	急な発生及び変動する臨床特性を伴う、方向、記憶又は他の知的機能障害を伴う精神機能変化。集中する能力の低下及び環境への注意の持続不能+次の中の少なくとも2つ:知覚障害、思考散乱な発話、不眠又は日中の眠気、又は増加又は低下精神運動活動を伴う意識混濁を含む。代謝性、感染性又は薬物原因を除く。
8	<input type="checkbox"/>	視覚障害	SLE の網膜及び眼変化。脈絡膜、視神経炎、強膜炎、又は上強膜炎における細胞様体、網膜出血、漿液滲出又は出血を含む。高血圧、感染、又は薬物原因を除く。
8	<input type="checkbox"/>	脳神経障害	脳神経を含む感覚性又は運動性ニューロパシーの新たな発生。ループスによるめまいを含む。
8	<input type="checkbox"/>	ループス頭痛	重度の持続性 頭痛:は片頭痛であり得るが、麻薬性鎮痛に非応答でなければならない。
8	<input type="checkbox"/>	CVA	脳血管発作の新たな発生。動脈硬化症又は高血圧原因を除く。
8	<input type="checkbox"/>	血管炎	潰瘍、壊疽、圧痛のある指小結節、爪周囲梗塞、スプリンター出血、又は血管炎の生検又は血管造影図証拠。
4	<input type="checkbox"/>	関節炎	疼痛及び炎症の兆候(すなわち、圧痛、腫脹、又は滲出)を伴う 2 より多い関節。
4	<input type="checkbox"/>	筋炎	上昇クレアチンホスホキナーゼ/アルドラーゼ又は筋炎を示す筋電図変化又は生検を伴う近位筋肉痛/低下。
4	<input type="checkbox"/>	尿円柱	ヘム-顆粒又は赤血球円柱。
4	<input type="checkbox"/>	血尿	> 5 赤血球/高倍率視野。石、感染又は他の原因を除く。
4	<input type="checkbox"/>	蛋白尿	0.5g/24 時間より大の新たな発生又は最近の増加。
4	<input type="checkbox"/>	膿尿	> 5 白血球/高倍率視野。感染を除く。
2	<input type="checkbox"/>	発疹	進行中の炎症性ループス発疹。
2	<input type="checkbox"/>	脱毛症	活動性ループスによる進行中の異常な、斑状の又は散在性の脱毛。
2	<input type="checkbox"/>	粘膜潰瘍	活動性ループスによる進行中の口又は鼻潰瘍。
2	<input type="checkbox"/>	胸膜炎	古典的及び重度の胸膜炎性胸痛又は胸膜摩擦音又は滲出又は新たな胸膜肥厚(ループスによる)。

10

20

30

40

重み	存在	記述子	定義
2	<input type="checkbox"/>	心膜炎	古典的及び重度の心膜性疼痛又は摩擦音又は滲出、又は心電図確認。
2	<input type="checkbox"/>	低補体	試験ラボの正常の下限未満の CH50、C3、又は C4 における低下。
2	<input type="checkbox"/>	増加 DNA 結合	Farr アッセイで >25% 結合又は試験ラボで正常範囲より上
1	<input type="checkbox"/>	発熱	> 38° C。感染原因を除く。
1	<input type="checkbox"/>	血小板減少	< 100,000 血小板/mm ³ 。
1	<input type="checkbox"/>	白血球減少	< 3,000 白血球/mm ³ 。薬物原因を除く。

10

【 0 1 1 3 】

医師の包括的評価がまた疾患活動性を評価するために使用される。医師は過去 2 8 日にわたって患者の疾患活動性を評価し、「無」～「重度」まで示され 0 ～ 3 にグレード化される 1 0 0 - mm アナログスケールにおいて鉛直チェックマークをつける。患者の病歴、身体検査の結果、並びに患者のラボ値が、患者の疾患活動性を評価するとき考慮されるべきである。医師はまた、過去の来診時に記録された値を参照し、適宜チェックマークを動かすべきである。

【 0 1 1 4 】

S L E レスポンダーインデックス (S R I) は、何れかの臓器系又は全体的な患者の状態において悪化が生じていないことを検査している時に、S L E 疾患活動性における改善を測定する臨床的に意味のあるエンドポイントである。S R I は S E L E N A - S L E D A I、B I L A G 2 0 0 4 インデックス、及び医師の包括的評価 (P G A) を取り入れた複合的エンドポイントである。

20

【 0 1 1 5 】

「 S R I - 4 」 応答は次の基準の各々を満たすことが必要とされる： 1) S E L E N A - S L E D A I スコアにおける 4 ポイントの低減； 2) 新たな B I L A G A 臓器ドメインスコア無し、又は一以下の新たな B I L A G B 臓器ドメインスコア； 3) P G A における悪化なし (1 0 % 未満の増加) ； 及び 4) 治療不成功なし。

【 0 1 1 6 】

「 S R I - 5 」 応答は次の基準の各々を満たすことが必要とされる： 1) S E L E N A - S L E D A I スコアにおける 5 ポイントの低減； 2) 新たな B I L A G A 臓器ドメインスコアなし、又は一以下の新たな B I L A G B 臓器ドメインスコア； 3) P G A における悪化なし (1 0 % 未満の増加) ； 及び 4) 治療不成功なし。

30

【 0 1 1 7 】

「 S R I - 6 」 応答は次の基準の各々を満たすことが必要とされる： 1) S E L E N A - S L E D A I スコアにおける 6 ポイントの低減； 2) 新たな B I L A G A 臓器ドメインスコアなし、又は一以下の新たな B I L A G B 臓器ドメインスコア； 3) P G A における悪化なし (1 0 % 未満の増加) ； 及び 4) 治療不成功なし。

【 0 1 1 8 】

「 S R I - 7 」 応答は次の基準の各々を満たすことが必要とされる： 1) S E L E N A - S L E D A I スコアにおける 7 ポイントの低減； 2) 新たな B I L A G A 臓器ドメインスコアなし、又は一以下の新たな B I L A G B 臓器ドメインスコア； 3) P G A における悪化なし (1 0 % 未満の増加) ； 及び 4) 治療不成功なし。

40

【 0 1 1 9 】

特定の用量及び期間を超える更なるステロイドを必要とするか、又は免疫抑制剤レジメンの再開 / 開始を必要とする患者は、「治療不成功」とみなされる。次のステロイド投与を超える患者は治療不成功とみなされる：

1) ステロイド漸減を完了できない患者 (8 週目の終わりまでに 1 0 m g / 日以下の標的投与に未到達) 。漸減スケジュールに従って 6 週目の終わりまでに 1 0 m g / 日の標的

50

に到達できないが、8週目の終わりまでにこの標的に到達した患者は治療不成功とみなされなかった。

2) 20週目より前

少なくとも14日、最低到達投与を20mg以上超えるステロイドにおける何れかの増加；

少なくとも28日、最低到達投与を10mg以上超えるステロイドにおける何れかの増加。

3) 20週目～24週目

この4-週間の間の何れかの日に20mg以上のプレドニゾン等価物を受けた；

10より大、20mg/日未満のプレドニゾン等価物を7日間超えた(累積的)。

10

【0120】

Lupus [1999] 8(8):685-91において公開されるSELENA-SLEDAI Flare Index (SFI)及びArthritis & Rheumatology [2011] 63(12): 3918-30において公開されるSELENA-SLEDAI Flare Index -Revised (SFI-R)が紅斑を決定するための基準として使用される。

【0121】

「SFI-R」は、下の表に示される8つの臓器系：皮膚粘膜、筋骨格、心肺、血液学的、体質性、腎性、神経学的、及び胃腸内のSLE疾患活動性における増加を評価する。各臓器系内では、調査員は、臨床兆候及び治療推奨を評価し、紅斑なし、軽度の紅斑、中程度の紅斑、又は重度の紅斑として紅斑をカテゴリー化する。臨床兆候の評価及び治療変更の推奨が相違する場合、治療選択が優先される(より高い紅斑定義を指向する)。不

20

【0122】

1. 皮膚粘膜系

無し	軽度	中程度	重度	
	<u>臨床:</u> 新たな/悪化/再発性の頬部発疹 新たな/悪化の軽度の口/鼻潰瘍 小さい既存病変又は非常に局在化した領域、例えば耳における新たな/悪化円板状 新たな軽度の光過敏性又は斑状丘疹状皮疹 新たな軽度の脱毛症 新たな軽度の水疱性ループス	<u>臨床:</u> 新たな/悪化の広範な口/鼻潰瘍 非常に局在化した領域を越えた新たな/悪化の円板状、例えば新たな領域、拡大、又は深化病変 新たな/悪化の中程度の光過敏性 又は斑状丘疹状皮疹 新たな/悪化の顕著な脱毛症 新たな/悪化の小さい皮膚潰瘍、非常に限定的な爪周囲の梗塞 新たな/悪化の軽度～中程度の血管浮腫 新たな/悪化の中程度の水疱性ループス 新たな/悪化 軽度～中程度の脂肪織炎	<u>臨床:</u> 新たな/悪化の広範な及び/又は重度の血管炎、脂肪織炎、水疱性病変、大きい皮膚潰瘍、剥離、壊死、壊疽、血管浮腫	10
	及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 非治療又は鎮痛剤 外用治療 新たな/増加のヒドロキシクロロキン又は他の抗マラリア剤	及び/又は <u>治療:次の何れか</u> >7.5mg/日、ただし<0.5mg/kg/日の>3日の新たな/増加のプレドニゾン 筋肉内コルチコステロイド 新たな又は増加用量の免疫抑制剤(否シクロホスファミド)	及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 新たな/増加のプレドニゾン≥0.5mg/kg/日 (IVメチルプレドニゾロンを含む) シクロホスファミド	20
	新たな/増加のプレドニゾン ≤7.5mg/日	2つの抗マラリア剤 サリドマイド ダブソン 新たな/増加のレチノイド	リツキシマブ又は他の生物学的製剤 重度な活性による入院	30
				40

2. 筋骨格系

無し	軽度	中程度	重度	
	<u>臨床:</u> 新たな/悪化/再発性の多発性関節痛 新たな/軽度の1又は2関節の関節炎 及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 非治療又は鎮痛 新たな/増加のヒドロキシクロロキン又は他の抗マラリア剤 新たな/増加のプレドニゾン ≤7.5mg/日 新たな又は増加の NSAID 新たな/増加 デヒドロエピアンドロステロン (DHEA)	<u>臨床:</u> 新たな/悪化/再発性の多発性関節炎 (3以上の関節) 及び/又は <u>治療:次の何れか</u> >7.5mg/日、ただし <0.5mg/kg/日の>3日の新たな/増加のプレドニゾン 筋肉内コルチコステロイド メトトレキサート ≤15mg/wk 新たな又は増加用量の免疫抑制剤 (否シクロホスファミド) 関節内副腎皮質ステロイド	<u>臨床:</u> 運動の範囲又は移動度における顕著な低減を伴う新たな/悪化/の多発性関節炎 (3以上の関節) 及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 新たな/増加のプレドニゾン ≥0.5mg/kg/日 (IVメチルプレドニゾロンを含む) メトトレキサート >15mg/wk シクロホスファミド リツキシマブ又は他の生物学的製剤 重度な活性による入院	10
				20

3. 心肺系

無し	軽度	中程度	重度	
	<u>臨床:</u> 新たな/悪化の軽度の胸膜炎又は心膜炎 (十分な症状) 及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 非治療又は鎮痛剤 新たな/増加のヒドロキシクロロキン又は他の抗マラリア剤 新たな/増加のプレドニゾン ≤7.5mg/日 新たな又は増加の NSAID	<u>臨床:</u> 新たな/悪化の中程度の胸膜炎、心膜炎、少量の胸水 (身体検査発見, ラジオグラフ又は ECHO による) 及び/又は <u>治療:次の何れか</u> >7.5mg/日、ただし <0.5mg/kg/日の>3日の新たな/増加のプレドニゾン 筋肉内コルチコステロイド 新たな又は増加用量の免疫抑制剤 (否シクロホスファミド) 単回投与の場合 IVメチルプレドニゾン	<u>臨床:</u> 穿刺又はウィンドウ、タンポナーデを必要とする新たな/悪化胸膜又は心膜滲出 新たな/悪化の肺出血、収縮肺 新たな/悪化の心筋炎、冠動脈炎 及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 新たな/増加のプレドニゾン ≥0.5mg/kg/日 (IVメチルプレドニゾロンを含む) シクロホスファミド リツキシマブ又は他の生物学的製剤 重度な活性による入院	30
				40

4. 血液系

無し	軽度	中程度	重度	
	<u>臨床:</u> 白血球減少 - 新たな/悪化/再発性 <3,000 血小板減少 - 新たな/悪化/再発性 50~100,000 溶血性貧血又は貧血の活動性 SLE - HCT >30 及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 非治療又は鎮痛剤 新たな/増加 ヒドロキシクロロキン又は他の抗マラリア剤 新たな/増加 プレドニゾン ≤7.5mg/日	<u>臨床:</u> 白血球減少 - <1500、ただし ≥1000 血小板減少 - 30~50,000 溶血性貧血又は貧血の活動性 SLE - HCT ≤30、ただし >25 及び/又は <u>治療:次の何れか</u> >7.5mg/日、ただし <0.5mg/kg/日の>3日の新たな/増加のプレドニゾン 筋肉内コルチコステロイド 新たな又は増加用量の免疫抑制剤 (否シクロホスファミド)	<u>臨床:</u> 白血球減少 - <1000 血小板減少 - <30,000 又は血栓性微小血管症 溶血性貧血又は貧血の活動性 SLE - HCT ≤25 及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 新たな/増加のプレドニゾン ≥0.5mg/kg/日 (IVメチルプレドニゾロンを含む) シクロホスファミド リツキシマブ又は他の生物学的製剤 重度な活性による入院 免疫グロブリン静注 プラスマフェレーシス 脾摘出	10 20

5. 体質性

無し	軽度	中程度	重度	
	<u>臨床:</u> 発熱 新たな/悪化/再発性、101° F (38.3° C)まで リンパ節腫脹 新たな/悪化の少量の小さい頸部/腋窩リンパ節 (<1cm) 体重減少 新たな体重減少 <5% 及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 非治療又は鎮痛剤 新たな/増加のヒドロキシクロロキン又は他の抗マラリア剤 新たな/増加 プレドニゾン ≤7.5mg/日 新たな/増加 NSAID	<u>臨床:</u> 発熱 新たな/悪化 >101° F (38.3° C)、ただし ≤103° F (39.4° C) リンパ節腫脹 新たな/悪化の頸部鎖外のリンパ節 体重減少 5%~10%の体重減少 及び/又は <u>治療:次の何れか</u> >7.5mg/日、ただし <0.5mg/kg/日の>3日の新たな/増加のプレドニゾン 筋肉内ステロイド 新たな又は増加用量の免疫抑制剤 (否シクロホスファミド)	<u>臨床:</u> 発熱 新たな/悪化 >103° F (39.4° C) 体重減少 >10%の体重減少 及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 新たな/増加 プレドニゾン ≥0.5mg/kg/日 (IVメチルプレドニゾロンを含む) シクロホスファミド リツキシマブ又は他の生物学的製剤 重度な活性による入院	30 40

6. 腎臓系

無し	軽度	中程度	重度
	<p><u>臨床:</u> 新たな/悪化のタンパク質 /cr >0.2、ただし<0.5</p> <p>及び/又は <u>治療:</u>次の何れか 新たな/増加のヒドロキシクロロキン又は他の抗マラリア剤 新たな/増加 プレドニゾン ≤7.5mg/日 アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬 (ARB)、スピロラクトン、低タンパク質食、低ナトリウム食 スタチン</p>	<p><u>臨床:</u> 新たな/悪化の尿 pr/cr ≥0.5、ただし<1.0 >2 有棘赤血球/hpf を伴う <5~>15 の RBC/hpf における増加</p> <p>及び/又は <u>治療:</u>次の何れか >7.5mg/日、ただし <0.5mg/kg/日の>3 日の新たな/増加のプレドニゾン 筋肉内コルチコステロイド 新たな又は増加用量の免疫抑制剤 (否シクロホスファミド)</p>	<p><u>臨床:</u> ベースラインが>1 の場合、ベースライン<0.3 尿 pr/cr が倍増の場合、尿 if 尿 pr/cr >5.0 新たな RBC 円柱又は混合 RBC 円柱 新たな/悪化の攻撃的病変(壊死、半月体)を有する生検 クラス IV を有する生検 急速進行性糸球体腎炎 過去 3 ヶ月における低下 GFR、If ベースライン Cr<2 の場合、>0.2mg/dL の増加、ベースライン Cr >2 の場合、≥0.4mg/dL の増加</p> <p>及び/又は <u>治療:</u>次の何れか 新たな/増加のプレドニゾン>0.5mg/kg/日 (IV メチルプレドニゾンを含む) 重度の腎炎のためのミコフェノール酸モフェチル又はアザチオプリン シクロホスファミド リツキシマブ又は他の生物学的製剤 重度な活性による入院</p>
			10
			20
			30

7. 神経系

無し	軽度	中程度	重度	
	<p><u>臨床:</u> 微小/間欠性 ACR 精神神経 SLE 症候群</p> <p>及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 非治療又は鎮痛剤 新たな/増加 ヒドロキシクロロキン or 他の抗マラリア剤 新たな/増加 プレドニゾン ≤7.5mg/日</p>	<p><u>臨床:</u> 新たな/悪化の持続性 ACR 精神神経 SLE 症候群</p> <p>及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 新たな/増加 プレドニゾン to >7.5mg/日 but <0.5mg/kg/日 for >3 日 筋肉内コルチコステロイド 新たな又は増加用量の免疫抑制剤 (否シクロホスファミド)</p>	<p><u>臨床:</u> 急性せん妄又は錯乱状態 (器質性脳症候群) 昏睡 てんかん重積 脳神経麻痺(視覚性を含む) CNS 血管炎による脳卒中 無菌性髄膜炎 多発単神経炎 縦脊髄炎 舞踏病 小脳失調 脱力を伴う筋炎</p> <p>及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 新たな/増加 プレドニゾン >0.5mg/kg/日 (IV メチルプレドニゾロンを含む) シクロホスファミド リツキシマブ又は他の生物学的製剤 重度な活性による入院 プラスマフェレーシス 免疫グロブリン静注</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>

8. 胃腸管系

無し	軽度	中程度	重度
	<p><u>臨床:</u> 新たな/悪化の LFT>2×正常、ただし<4×正常I</p> <p>及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 非治療又は鎮痛剤 新たな/増加のヒドロキシクロロキン又は他の抗マラリア剤 新たな/増加のプレドニゾン ≤7.5mg/日</p>	<p><u>臨床:</u> 新たな/悪化の LFT ≥4×正常 増加アミラーゼを伴う新たな/悪化の膵炎、ただし IV 治療なし 腹水を伴わない新たな/悪化の臨床腹膜炎</p> <p>及び/又は <u>治療:次の何れか</u> >7.5mg/日、ただし <0.5mg/kg/日の>3 日の新たな/増加のプレドニゾン 筋肉内コルチコステロイド 新たな又は増加用量の免疫抑制剤 (否シクロホスファミド)</p>	<p><u>臨床:</u> 腹水を伴う新たな/悪化のループス腹膜炎 新たな/悪化の小腸炎、大腸炎又は蛋白喪失性腸症 運動性低下を伴う新たな/悪化の偽性腸閉塞 IV 治療を必要とする新たな/悪化の膵炎 新たな/悪化の GI 血管炎 (腸間膜又は他の GI 臓器)</p> <p>及び/又は <u>治療:次の何れか</u> 新たな/増加のプレドニゾン ≥0.5mg/kg/日 (IV メチルプレドニゾロンを含む) シクロホスファミド リツキシマブ又は他の生物学的製剤 重度な活性による入院</p>

10

20

【 0 1 2 3 】

「抗体曝露」とは、およそ1日からおよそ5週間の期間にわたって投与される一又は複数回用量の本明細書中の抗体への接触または曝露を意味する。用量は、この曝露期間にわたって一回または決まった時間ないしは変則的な時間、例えば週1回服用を4週間、またはおよそ13～17日の期間あけて2回服用で、投与されてもよい。初めおよびその後の抗体曝露は、本明細書中で詳述されるようにそれぞれ時間を隔てたものである。

30

【 0 1 2 4 】

ここで補助治療として用いる「免疫抑制剤」なる用語は、本明細書中で治療される哺乳動物の免疫系を抑制する又は遮断するように働く物質を表す。これは、サイトカイン産生を抑制する、自己抗原の発現を下方制御または抑制する、あるいはMHC抗原を遮断する物質を含む。そのような薬剤の例として、2-アミノ-6-アリル-5-代替ピリミジン(米国特許第4,665,077号参照);非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs);ガンシクロビル、タクロリムス、糖質コルチコイド、例としてコルチゾール又はアルドステロン、抗炎症剤、例としてシクロオキシゲナーゼインヒビター、5-リポキシゲナーゼインヒビター又はロイコトリエンレセプターアンタゴニスト;プリンアンタゴニスト、例えばアザチオプリン又はミコフェノール酸モフェチル(MMF);アルキル化剤、例えばシクロホスファミド;プロモクリプチン;ダナゾール;ダブソン;グルタルアルデヒド(米国特許第4,120,649号に記載のように、MHC抗原を遮断する);MHC抗原及びMHCフラグメントに対する抗イデオタイプ抗体;シクロスポリンA;副腎皮質ステロイド又は糖質副腎皮質ステロイド又は糖質コルチコイド類似体などのステロイド、例としてプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾン;ジヒドロ葉酸レダクターゼインヒビター、例としてメトトレキサート(経口又は皮下);ヒドロキシクロロキン;スルファサラジン;レフルノミド;サイトカイン又はサイトカインレセプター抗体、例として抗インターフェロン-、-、又は-抗体、抗腫瘍壊死因子抗体(インフリキシマブ又

40

50

はアダリムマブ)、抗TNF イムノアドヘシン(エタネルセプト)、抗腫瘍壊死因子抗体、抗インターロイキン2抗体、及び抗IL-2レセプター抗体;抗CD11a及び抗CD18抗体を含む抗LFA-1抗体;抗-L3T4抗体;異種性抗リンパ球グロブリン;pan-T抗体、好ましくは、抗-CD3又は抗CD4/CD4a抗体;LFA-3結合ドメインを含む可溶性ペプチド(1990年7月26日公開の国際公報90/08187);ストレプトキナーゼ;TGF-;ストレプトドルナーゼ(streptodornase);宿主由来のRNA又はDNA;FK506;RS-61443;デオキシスベルグアニン(deoxyspergualin);ラパマイシン;T細胞レセプター(Cohen等,米国特許第5,114,721号);T細胞レセプターフラグメント(Offner等,Science 251:430-432(1991);国際公報90/11294;laneway,Nature,341:482(1989);及び国際公報91/01133);及びT10B9などのT細胞レセプター抗体(欧州特許第340,109号)を含む。

10

ここで使用する「細胞障害性剤」なる用語は、細胞の機能阻害又は阻止、及び/又は細胞破壊をもたらす物質を表す。この用語は、放射性同位体(例として、 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 及びLuの放射性同位体)、化学療法剤、及び細菌、真菌、植物、又は動物起源の酵素活性毒素又は小分子毒素などの毒素、またはそれらの断片を含むことを意図する。

【0125】

「化学療法剤」は、癌の治療に有用な化学的化合物である。化学療法剤の例には、チオテパ及びシクロスホスファミド(CYTOXAN(登録商標))のようなアルキル化剤;ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファンのようなスルホン酸アルキル類;ベンゾドーパ(benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ(meturedopa)、及びウレドーパ(uredopa)のようなアジリジン類;アルトレートアミン(altretamine)、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド(triethylenethiophosphoramid)及びトリメチローロメラミン(trimethylolomelamine)を含むエチレンイミン類及びメチラメラミン類;アセトゲニン(acetogenins)(特にブラタシン(bullatacin)及びブラタシノン(bullatacinone));カンプトセシン(合成類似体トポテカン(topotecan)を含む);ブリオスタチン;カリスタチン(callystatin);CC-1065(そのアドゼレシン(adozelesin)、カルゼレシン(carzelesin)及びバイゼレシン(bizelesin)合成類似体を含む);クリプトフィシン(cryptophycin)(特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8);ドラスタチン(dolastatin);デュオカルマイシン(duocarmycin)(合成類似体、KW-2189及びCBI-TM1を含む);エレトロピン(eleutherobin);パンクラチスタチン(pancratistatin);サルコディクチン(sarcodictyin);スポンジスタチン(spongistatin);クロランブシル、クロルナファジン(chlornaphazine)、チョロホスファミド(cholophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノベンピチン(novembichin)、フェネステリン(phenesterine)、プレドニムスチン(prednimustine)、トロフォスファミド(trofosfamide)、ウラシルマスタート等のナイトロジェンマスタート;ニトロスレアス(nitrosureas)、例えばカルムスチン(carmustine)、クロロゾトシン(chlorozotocin)、フォテムスチン(fotemustine)、ロムスチン(lomustine)、ニムスチン、ラニムスチン;エネジイン(enediyne)抗生物質等の抗生物質(例えば、カリケアマイシン(calicheamicin)、特にカリケアマイシガンマ1I及びカリケアマイシンオメガI1、例えば、Agnew Chem Intl. Ed. Engl., 33:183-186(1994)を参照のこと;ダイネミシンA(dynemicinA)を含むダイネミシン(dynemicin);クロドロネート(clodronate)などのビスホスホネート(bisphosphonates);エスペラマイシン(esperamicin);同様にネオカルチノスタチン発光団及び関連色素蛋白エネジイン(enediyne)抗生物質発光団)、アクラシノマイシン(aclacinomysins)、アクチノマイシン、オースラマイシン(authramycin)、アザセリン、ブレオマイシン(bleomycins)、カクチノマイシン(cactinomycin)、カラピシン(carabicin)、カルミノマイシン(carinomycin)、カルジノフィリン(carzinophilin)、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン(detorubicin)、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ADRIAMYCIN(登録商標)ドキシソルピシン(モルフォリノ-ドキシソルピシン、シアノモルフォリノ

20

30

40

50

-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシン及びデオキシドキシソルピシンを含む)、エピルピシン、エソルピシン(esorubicin)、イダルピシン、マセロマイシン(marcellomycin)、マイトマイシンCなどのマイトマイシン(mitomycins)、マイコフェノール酸(mycophenolic acid)、ノガラマイシン(nogalamycin)、オリボマイシン(olivomycins)、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン(potfiromycin)、ピューロマイシン、クエラマイシン(quelamycin)、ロドルピシン(rodorubicin)、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン(tubercidin)、ウベニメクス、ジノスタチン(zinostatin)、ゾルピシン(zorubicin);メトトレキセート及び5-フルオロウラシル(5-FU)のような抗-代謝産物;デノプテリン(denopterin)、メトトレキセート、プテロプテリン(pteropterin)、トリメトレキセート(trimetrexate)のような葉酸類似体;フルダラビン(fludarabine)、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンのようなプリン類似体;アンシタピン、アザシチジン(azacitidine)、6-アザウリジン(azauridine)、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン(enocitabine)、フロキシウリジン(floxuridine)のようなピリミジン類似体;カルステロン(calusterone)、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン(testolactone)のようなアンドロゲン類;アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンのような抗副腎剤;フロリン酸(frolinic acid)のような葉酸リプレニッシャー(replenisher);アセグラトン;アルドホスファミドグリコシド;アミノレプリン酸;エニルウラシル(eniluracil);アムサクリン(amsacrine);ベストラブシル(bestrabucil);ピサントレン(bisantrene);エダトラキセート(edatraxate);デフォファミン(defofamine);デメコルシン(demecolcine);ジアジコン(diaziquone);エルフォルニチン(elfornithine);酢酸エリプチニウム(elliptinium acetate);エポチロン(epothilone);エトグルシド(etoglucid);硝酸ガリウム;ヒドロキシ尿素;レンチナン;ロニダミン(lonidamine);メイタンシン(maytansin)及びアンサマイトシン(ansamitocin)のようなメイタンシノイド(maytansinoid);ミトグアゾン(mitoguazone);ミトキサントロン;モピダモール(mopidamol);ニトラクリン(nitracrine);ペントスタチン;フェナメット(phenamet);ピラルピシン;ポドフィリン酸(podophyllinic acid);2-エチルヒドラジド;プロカルバジン;P S K(登録商標)多糖類複合体(JHS Natural Products, Eugene, OR);ラゾキサン(razoxane);リゾキシシン(rhizoxin);シゾフィラン;スピロゲルマニウム(spirogermanium);テニューアゾン酸(tenuazonic acid);トリアジコン(triaziquone);2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン;トリコテセン(trichothecenes)(特に、T-2トキシシン、ベラキュリンA(verracurin A)、ロリデンA(roridin A)及びアングイデン(anguidine));ウレタン;ピンデシン;ダカルバジン;マンノムスチン(mannomustine);ミトプロニトール;ミトラクトール(mitolactol);ピポブロマン(pipobroman);ガシトシン(gacytosine);アラビノシド(「Ara-C」);シクロホスファミド;チオテパ;タキソイド、例えばタキソール(登録商標)パクリタキセル、(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ)、ABRAXANE™クレモフォール(Cremophor)を含まない、アルブミン設計のナノ粒子形状のパクリタキセル(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois)及びタキソテア(登録商標)ドキセタキセル、(Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France);クロランブシル;GEMZAR(登録商標)ゲンシタピン(gemcitabine);6-チオグアニン;メルカプトプリン;メトトレキセート;シスプラチン及びカルボプラチンのようなプラチナ類似体;ピンブラスチン;プラチナ;エトポシド(V P - 1 6);ミトキサントロン;ピンクリスチン;NAVELBINE(登録商標)ピノレルピン;ナベルピン(Navelbine);ノバントロン(novantrone);テニボシド;エダトレキセート;ダウノマイシン;アミノプテリン;キセローダ(xeloda);イバンドロナート(ibandronate);C P T - 1 1 ;トポイソメラーゼインヒビターR F S 2 0 0 0 ;ジフルオロメチロールニチン(D M F O);レチノイン酸などのレチノイド類;カペシタピン(capecitabine);並びに上述したものの製薬的に許容可能な塩類、酸類又は誘導体が含まれる。

【 0 1 2 6 】

また、この定義には、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように働く抗ホルモン剤、抗エストロゲン及び選択的エストロゲンレセプターモジュレーター(S E R M)

10

20

30

40

50

など、例えばタモキシフェン(NOLVADEX(登録商標)タモキシフェンを含む)、ラロキシフェン(raloxifene)、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン(trioxifene)、ケオキシフェン(keoxifene)、LY117018、オナプリストーン(onapristone)、及びFARESTON トレミフェン(Fareston)；アロマターゼ酵素を阻害するアロマターゼ阻害物質、それらは副腎でのエストロゲン産生を調節するものであり、例えば4(5)-イミダゾール類、アミノグルテチミド、MEGASE(登録商標)メゲストロールアセテート、AROMASIN(登録商標)エキセメスタン、ホルメスタイン(formestanie)、ファドロゾール、RIVISOR(登録商標)ゾロゾール(vorozole)、FEMARA(登録商標)レトロゾールおよびARIMIDEX(登録商標)アナストロゾール；及び抗アンドロゲン、例えばフルタミド(flutamid)、ニルタミド(nilutamid)、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン；並びにトロキサシタピン(troxacitabine)(1,3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体)；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に不粘着性細胞増殖に関係するシグナル伝達経路の遺伝子の発現を抑制するもの、例えばPKC- α 1p α 、ラルフおよびH-Ras；遺伝子治療ワクチンなどのワクチン、例えばALLOVECTIN(登録商標)ワクチン、LEUVECTIN(登録商標)ワクチン及びVAXID(登録商標)ワクチン)；PROLEUKIN(登録商標)rIL-2；LURTOTECAN(登録商標)トポイソメラーゼ1インヒビター；ABARELIX(登録商標)rmRH並びに上記のものの製薬的に許容可能な塩類、酸類又は誘導体が含まれる。

【0127】

「サイトカイン」なる用語は、一つの細胞集団から放出されるタンパク質であって、他の細胞に対して細胞間メディエータとして作用するものの包括的な用語である。このようなサイトカインの例としては、リンフォカイン、モノカイン、IL-1、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12、IL-15等のインターロイキン(IL)；腫瘍壊死因子、例えばTNF- α 又はTNF- β 、及びLIF及びキットリガンド(KL)を含む他のポリペプチド因子が含まれる。ここで使用される場合、サイトカインなる用語は天然源由来あるいは組換え細胞培養物由来のタンパク質及び天然配列サイトカインの生物学的に活性な等価物、例えば合成して産生された小分子構成要素及び製薬的に受容可能な誘導体及びその塩類を含む。

「ホルモン」なる用語は通常管を有する腺性器官によって分泌されるポリペプチドホルモンを表す。そのようなホルモンには、例えば、成長ホルモン、例えばヒト成長ホルモン、N-メチオニルヒト成長ホルモン、及びウシ成長ホルモン；副甲状腺ホルモン；チロキシン；インスリン；プロインスリン；リラクシン；プロリラクシン；卵胞刺激ホルモン(FSH)、副甲状腺刺激ホルモン(TSH)、及び黄体形成ホルモン(LH)のような糖タンパク質ホルモン；プロラクチン、胎盤ラクトゲン、マウス性腺刺激ホルモン関連ペプチド；インヒピン；アクチピン；ミユラー阻害物質；及びトロンボポエチンなどがある。

【0128】

「成長因子」なる用語は成長を促進するタンパク質を表し、例えば、肝成長因子；線維芽細胞成長因子；血管内皮成長因子；神経成長因子、例えばNGF- β ；血小板由来増殖因子；トランスフォーミング成長因子(TGF)、例えばTGF- β 及びTGF- α ；インスリン様増殖因子-I及び-II；エリトロポエチン(EPO)；骨誘導因子；インターフェロン、例えばインターフェロン- α 、 β 、及び γ ；及び、コロニー刺激因子(CSF)、例えばマクロファージ-CSF(M-CSF)、顆粒球-マクロファージ-CSF(GM-CSF)及び顆粒球-CSF(G-CSF)などがある。本明細書中で用いられる、成長因子なる用語には、天然源由来あるいは組換え細胞培養物由来のタンパク質及び天然配列成長因子の生物学的に活性な等価物、例えば合成して産生された小分子構成要素及び製薬的に受容可能な誘導体及びその塩類を含む。

「インテグリン」なる用語は、細胞の細胞外基質への結合と応答の両方をさせるレセプタータンパク質であり、創傷治癒、細胞分化、腫瘍細胞のホーミング及びアポトーシスなどの様々な細胞性機能に関与するものを表す。これらは細胞-細胞外基質及び細胞間相互作用に関与する細胞接着レセプターの大きなファミリーの一部である。機能的なインテグリンは、及びと称する2つの膜貫通性グリコプロテインサブユニットから成り、非共

10

20

30

40

50

有的に結合している。サブユニットのように、サブユニットはすべて互いにいくらかの相同性がある。レセプターは常に1の鎖及び1の鎖を含有する。例えば、6-1、3-1、7-1、LFA-1などがある。本明細書中で用いられる、インテグリンなる用語には、天然源由来あるいは組換え細胞培養物由来のタンパク質及び天然配列インテグリンの生物学的に活性な等価物、例えば合成して産生された小分子構成要素及び製薬的に受容可能な誘導体及びその塩類を含む。

【0129】

本明細書中では、「腫瘍壊死因子 (TNF)」とは、Pennica 等, Nature, 312:721 (1984)又はAggarwal 等, JBC, 260:2345 (1985)に記載のアミノ酸配列を含有するヒトTNF分子を意味する。

10

本明細書中の「TNFインヒビター」は、一般的にはTNFへの結合とその活性を中和することを介してTNFの生物学的活性をある程度阻害する薬剤である。本明細書中で考慮されるTNFインヒビターの具体例は、エタネルセプト(ENBREL(登録商標))、インフリキシマブ(REMICADE(登録商標))及びアダリムマブ(HUMIRATM)である。

「疾患変更性抗リウマチ剤」又は「DMARD」の例には、ヒドロキシクロロキノン、スルファサラジン、メトトレキサート、レフルノミド、エタネルセプト、インフリキシマブ(加えて、経口及び皮下メトトレキサート(methotrexate))、アザチオプリン、D-ペニシラミン、ゴールド塩類(経口)、ゴールド塩類(筋肉内)、ミノサイクリン、シクロスポリン、ブドウ球菌プロテインA免疫吸着、これらの塩類および誘導体を含むものなどがある。

20

【0130】

「非ステロイド系抗炎症薬」又は「NSAID」の例として、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、スリダク、トルメチン、これらの塩類および誘導体がある。

本明細書中の「インテグリンアンタゴニスト又は抗体」の例として、LFA-1抗体、例としてGenentechから市販のエファリズマブ(RAPTIVA(登録商標))、または、

4インテグリン抗体、例としてBiogenから入手可能なナタリズマブ(ANTEGREN(登録商標))、または、ジアザサイクリックフェニルアラニン誘導体(国際公報2003/89410)、フェニルアラニン誘導体(国際公報2003/70709、国際公報2002/28830、国際公報2002/16329および国際公報2003/53926)、フェニルプロピオン酸誘導体(国際公報2003/10135)、エナミン誘導体(国際公報2001/79173)、プロパン酸誘導体(国際公報2000/37444)、アルカノン酸誘導体(国際公報2000/32575)、置換型フェニール誘導体(米国特許第6,677,339号および同第6,348,463号)、芳香族アミン誘導体(米国特許第6,369,229号)、ADAMディスプレイグリンドメインポリペプチド(米国公開公報2002/0042368)、 α 3インテグリンに対する抗体(欧州特許第633945号)、アザ架橋された二環式アミノ酸誘導体(国際公報2002/02556)などが含まれる。

30

【0131】

「副腎皮質ステロイド」は、天然に生じる副腎皮質ステロイドの効果を模倣するかあるいは増大するステロイドの一般的な化学構造を有するいくつかの合成又は天然に生じる物質の何か一つを指す。合成副腎皮質ステロイドの例として、プレドニゾン、プレドニソロン(メチルプレドニソロンを含む)、デキサメサゾン、トリアムシノロン、およびベタメサゾンが含まれる。

40

【0132】

「副腎皮質ステロイド回避」又は「CS」なる用語は、別の治療剤の投与による疾患の治療のために副腎皮質ステロイドを受けている患者における、疾患を治療するために使用されている副腎皮質ステロイドの頻度及び/又は量における低下、又は排除を意味する。「CS剤」は、副腎皮質ステロイドを受けている患者においてCSを導きうる治療剤を指す。

50

【 0 1 3 3 】

「パッケージ挿入物」は、効能、用途、服用量、投与、配合禁忌、パッケージされている製品と併用される他の治療薬、及び/又はその治療薬などの用途に関する警告についての情報を含む、治療薬の商業的包装を慣習的に含めた指示書を指す。

「初めの曝露から」または任意の先の曝露から特定の時間まで投与されない又は供給されない曝露とは、一以上の用量が曝露に投与される場合、第二またはそれ以降の曝露の時間が投与された先の曝露の任意の服用時間から測定されることを意味する。例えば、初期曝露で2回用量が投与される場合、第二の曝露は、先の曝露の期間内に投与される第一または第二の服用の時から計算して少なくともおよそ16~54週までに投与されない。同様に、3回用量が投与される場合、第二の曝露は、先の曝露の期間内の第一、第二ないしは第三の服用の時から計算してもよい。好ましくは、「初めの曝露から」とは第一の服用の時から計算する。

「医薬」とは狼瘡またはその症状または副作用を治療するために活性化薬剤である。

【 0 1 3 4 】

I I I . 方法

本発明は、インターフェロン阻害剤による治療の良い候補となりうる自己免疫性患者の集団の診断及び/又は選択のための組成物及び方法を提供する。一実施態様では、発明は、患者におけるループス(例えば、SLE)の治療方法であって、タイプIインターフェロンに結合する有効量の抗体を投与することを含んでなり、患者がENA-である方法を提供する。幾つかの実施態様では、発明は、患者における自己免疫性疾患(例えば、SLE)の治療方法であって、特定の投与レジメンに従ってタイプIインターフェロンに結合する特定の抗体を投与することを含んでなる方法を提供する。幾つかの実施態様では、発明は、患者におけるループス(例えば、SLE)の治療方法であって、タイプIインターフェロンに結合する有効量の抗体を投与することを含んでなり、患者のベースラインISMが健常個体のISMである方法を提供する。幾つかの実施態様では、患者はISM^{1°}のIRGステータスを有する。抗体は裸の抗体であるか、又は放射性化合物などの細胞傷害剤などの別の分子にコンジュゲートされていてもよい。一実施態様では、ここでの抗体はロントリズマブである。

【 0 1 3 5 】

本発明は、特定の遺伝子(例えば、一又は複数のCMPK2、EPSTI1、HERC5、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、及びその組合せ)又はタイプIインターフェロン阻害剤(例えば、タイプIインターフェロン抗体)の有効性に相関するバイオマーカー(例えば、何れかのENA又はdsDNAに対する自己抗体)の使用の一部に基づく。従って、開示する方法は、患者の治療のための適切又は有効な治療の評価において、有用なデータ及び情報を得るための簡便な、効果的な、及び潜在的に対費用効果の高い手段を提供する。例えば、サンプルはループス患者から得られ得、サンプルは、一又は複数のバイオマーカーが参照サンプルにおける発現レベルと比較して増加又は低下しているかを決定するために、様々なインビトロアッセイによって検査されうる。一実施態様では、患者がENA-である場合、患者はタイプIインターフェロン阻害剤(例えば、タイプIインターフェロン抗体、例えばロントリズマブ)を含んでなる療法による治療から利益を受けるだろう。別の実施態様では、患者からのサンプルにおけるCMPK2、EPSTI1、HERC5、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、又はOAS3の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、又はそれ以上の発現レベルが健常個体における発現レベル以下である場合、患者はタイプIインターフェロン阻害剤(例えば、タイプIインターフェロン抗体、例えばロントリズマブ)を含んでなる療法による治療から利益を得るだろう。遺伝子又はバイオマーカーの発現レベル/量は、限定するものではないがmRNA、cDNA、タンパク質、タンパク質断片及び/又は遺伝子コピー数を含む、当分野で知られている何れかの適切な基準に基づいて決定されうる。

【 0 1 3 6 】

試料中の様々な遺伝子又はバイオマーカーの発現は、当分野で公知であり当業者に理解

10

20

30

40

50

される多くの方法によって分析することができ、その方法には、免疫組織化学及び／又はウェスタンブロット分析、免疫沈降法、分子結合アッセイ、E L I S A、E L I F A、蛍光標識細胞分取(F A C S)など、定量的血液ベースのアッセイ(例えば、血清E L I S A)(例えば、タンパク質発現のレベルを調べるためのもの)、生化学酵素活性アッセイ、インサイツハイブリダイゼーション、m R N Aのノーザン分析及び／又はP C R分析、並びに遺伝子及び／又は組織アレイ分析によって行われうる多種多様なアッセイの何れか一つが含まれるが、これらに限定するものではない。遺伝子の状態及び遺伝子産物を評価するための典型的なプロトコールは、例えばAusubel等編集、1995、Current Protocols In Molecular Biology中のユニット2(ノーザンブロットティング)、4(サザンブロットティング)、15(イムノブロットティング)及び18(P C R分析)にみられる。Rules Based Medicine 又はMeso Scale Discovery (MSD)から入手可能なものなどの多重免疫アッセイも使用されてよい。

10

【0137】

ある実施態様では、試料中の遺伝子又はバイオマーカーの発現レベル／量が対照試料中の遺伝子又はバイオマーカーの発現レベル／量より大きい場合、試料中の遺伝子又はバイオマーカーの発現／量は対照試料中の発現／量と比較して、増加している。同様に、試料中の遺伝子又はバイオマーカーの発現レベル／量が対照試料中の遺伝子又はバイオマーカーの発現レベル／量より小さい場合、試料中の遺伝子又はバイオマーカーの発現／量は対照試料中の発現／量と比較して、減少している。

【0138】

ある実施態様では、試料は、アッセイするR N A又はタンパク質の量の相違および使用するR N A又はタンパク質試料の品質の多様性、及びアッセイの実行間の多様性について標準化している。このような標準化は、A C T B、G A P D Hといった周知のハウスキーピング遺伝子を含むある標準化遺伝子の発現を測定及び取り入れることによって達成してよい。あるいは、標準化は、分析する遺伝子又はその多くのサブセットのすべての平均又は中央値シグナルに基づいてよい。遺伝子ごとのバイアスについて、患者腫瘍m R N A又はタンパク質の測定して標準化した量を対照セットに見られる量と比較する。患者及び試験した腫瘍当たりの各m R N A又はタンパク質についての標準化した発現レベルは、対照セットにおいて測定した発現レベルの割合として表す。分析される特定の患者試料において測定した発現レベルは、この範囲内で百分率で低下し、それは公知の方法で測定できるであろう。

20

30

【0139】

興味及びハウスキーピング遺伝子のIRGの発現レベルは、自己免疫性患者からの生物学的サンプルから測定されうる。IRGの得られた検出データ(例えばCtデータ)は、ハウスキーピング遺伝子の検出データに対して正規化され得、DCt値をもたらす($DCt = Ct(ISM \text{ 遺伝子}) - Ct(ハウスキーピング遺伝子)$)。試験されたIRGのDCt値の平均値が算出されうる(例えばHerc5、Tyk1及びEPST1の三つ組DCt値を加算し、9で割る)。2以上の健常人からの生物学的サンプルからの興味と同じIRGの発現レベルが同じ方法を使用して検出され得、健常人データの平均値及び標準偏差が算出されうる。あるいは、代替の値(例えば、コントロール)が同じ方法に対して展開されている場合は、それらの値が試験健常人の代わりに使用されうる。

40

【0140】

自己免疫性患者の平均D C t値は、次のように健常人の平均C t値に対して比較されうる：(1) 閾値が設定され得、閾値の上では患者はI S M h iスコア(すなわち1以上)を有するとみなされ、閾値の下では患者はI S M l o wスコア(すなわち1未満)を有するとみなされる；(2) 一実施態様では、閾値は、健常人(又はコントロール)の平均C t値の値 $\times 1.5$ 又は健常人(又はコントロール)の平均値の2標準偏差上である。

【0141】

C tは閾値サイクルである。C tは、反応内で生成された蛍光が所定の閾値ラインを越えるサイクル数である。

50

【 0 1 4 2 】

一実施態様では、全実験は様々な組織供給源からの包括的混合物である参照 RNA に対して正規化される(例えば、Clontech, Mountain View, CAからの参照 RNA #636538)。別の実施態様では、参照 RNA はトランスフェリン受容体 (T F R C) である。同一な参照 RNA が各 q R T - P C R の実行に含まれ、異なる実験の実行間の結果の比較を可能にする。

【 0 1 4 3 】

標的遺伝子又はバイオマーカーを含んでなるサンプルは、当分野で良く知られた方法で得られうる。定義を参照のこと。また、治療の進行は、標的遺伝子又は遺伝子産物についてこのような体サンプルを検査することによってより容易にモニタされうる。

10

【 0 1 4 4 】

ある実施態様では、試料中のタンパク質の発現は、免疫組織化学(「 I H C 」)及び染色プロトコールを使用して調べられる。組織切片の免疫組織化学的染色は、試料中のタンパク質の存在を評価するか又は検出する確実な方法であることが示されている。免疫組織化学技術は、一般に色素生産性又は蛍光性の方法によってインサイツの細胞抗原をプローブし可視化するために抗体を利用する。

【 0 1 4 5 】

直接アッセイ及び間接アッセイの2つの一般的な方法が有用である。第一のアッセイでは、標的抗原に対する抗体の結合は、直接的に測定される。この直接アッセイは、更なる抗体相互作用を必要とせず可視化されうる酵素標識一次抗体又は蛍光タグ付加一次抗体などの標識された試薬を用いる。代表的な間接アッセイでは、コンジュゲートしていない一次抗体が抗原と結合し、次いで標識された二次抗体が一次抗体と結合する。二次抗体が酵素標識にコンジュゲートする場合、抗原を視覚化させるために色素生産性基質ないしは蛍光発生基質が加えられる。二次抗体の中には一次抗体上の異なるエピトープと反応するものもあるので、シグナルの増幅が起こる。

20

【 0 1 4 6 】

一般的に、一次及び/又は二次抗体は、検出可能な成分にて標識されるであろう。通常、以下の種類に分類できる多くの標識が利用可能である：

(a) ラジオアイソトープ、例えば ^{35}S 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^3H 及び ^{131}I 。抗体は例えば Immunology, Volumes 1 and 2, Coligen 等、編集 Wiley-Interscience, New York, New York, Pubs. (1991) の Current Protocols に記載される技術を用いて放射性同位体にて標識することができ、放射能はシンチレーション計測器を用いて測定することができる。

30

(b) コロイド金粒子

(c) 希有土類キレート(ユウロピウムキレート)、テキサスレッド、ローダミン、フルオレセイン、ダンシル、リサミン、ウンベリフェロン、フィコクリセリン(phycocrytherin)、フィコシアニン又は S P E C T R U M O R A N G E 7 及び S P E C T R U M G R E E N 7 などの市販の蛍光体及び/又は上記の何れか一ないしは複数の誘導体を含むが、これらに限定されるものではない蛍光標識。蛍光標識は、例えば、上記の Immunology の Current Protocols に開示される技術を用いて抗体にコンジュゲートすることができる。蛍光は、蛍光計を用いて定量化することができる。

40

(d) 様々な酵素基質標識が利用可能であり、米国特許第 4, 275, 149 号にはこの概説がある。一般に、酵素は、様々な技術を用いて測定することができる色素生産性基質の化学変化を触媒する。例えば、酵素は、分光測光法で測定することができる基質の変色を触媒するかもしれない。あるいは、酵素は、基質の蛍光又は化学発光を変えうる。蛍光の変化を定量化する技術は上記の通りである。化学発光基質は、化学反応によって電子的に励起され、測定することができる(例えば化学発光計測器を用いて)か、又はエネルギーを蛍光アクセプターに与える光を放しうる。酵素標識の例には、ルシフェラーゼ(例えば、ホタルルシフェラーゼ及び細菌ルシフェラーゼ；米国特許第 4, 737, 456 号)、ルシフェリン、2,3-ジヒドロフタルアジネジオン(dihydrophthalazinediones)、リンゴ酸デヒ

50

ドロゲナーゼ、ウレアーゼ、西洋わさびペルオキシダーゼ(HRP O)などのペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 α -ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リソチーム、サッカライドオキシダーゼ(例えばグルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ及びグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ)、複素環のオキシダーゼ(例えばウリカーゼ及びキサンチンオキシダーゼ)、ラクトペルオキシダーゼ、ミクロペルオキシダーゼなどが含まれる。抗体に酵素をコンジュゲートする技術は、O'Sullivanら., Methods for the Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay, in Methods in Enzym. (ed J. Langone & H. Van Vunakis), Academic press, New York, 73: 147-166 (1981)に記載されている。

【0147】

酵素基質の組合せの例には、例えば以下のものが含まれる：

(i)基質として水素ペルオキシダーゼを有する西洋わさびペルオキシダーゼ(HRP O)、ここで水素ペルオキシダーゼが染料前駆体(例えば、オルソフェニレン(orthophenylene)ジアミン(OPD)又は3,3',5,5'テトラメチルのベンジジン塩酸塩(TMB))を酸化する；

(ii)色素生産性基質としてリン酸パラグラフ-ニトロフェニルを有するアルカリホスファターゼ(AP)；及び

(iii)色素生産性基質(例えばp-ニトロフェニル-D-ガラクトシダーゼ)又は蛍光発生基質(例えば、4-メチルウンベリフェリル(methylumbelliferyl)-D-ガラクトシダーゼ)を有する-D-ガラクトシダーゼ(-D-Gal)。

多数の他の酵素基質の組合せは当業者にとって利用可能である。これらの一般的な概要については、米国特許第4275149号及び4318980を参照。標識は、抗体と間接的にコンジュゲートされることがある。これを行うための様々な技術は当分野の技術者に公知である。例えば、抗体は、ビオチンとコンジュゲートさせることができ、前述した大きな4つの分類のうちの何れかはアビジンとコンジュゲートさせることができ、その逆もまた可能である。ビオチンは選択的にアビジンと結合し、したがって、標識はこの間接的な方法で抗体にコンジュゲートさせることができる。あるいは、抗体と標識を間接的にコンジュゲートさせるために、抗体は小ハプテンとコンジュゲートさせ、前述した標識の異なるタイプのうちの1つは抗ハプテン抗体とコンジュゲートさせる。したがって、抗体と標識は間接的にコンジュゲートすることができる。

【0148】

場合によって行うブロック処置の後に、一次抗体が試料中の標的タンパク質抗原と結合するような好適な条件下と十分な時間、試料を一次抗体に曝露させる。これを達成するための好適な条件は慣例的な実験によって決定できる。試料に対する抗体の結合の範囲は、上記の検出可能な標識の何れか一つを用いて決定される。ある実施態様では、標識は、3,3'-ジアミノベンジジクロモゲンなどの色素生産性基質の化学変化を触媒する酵素標識(例えばHRPO)であることが望ましい。一実施態様では、酵素標識は、一次抗体(例えば、一次抗体はウサギポリクローナル抗体であり、二次抗体はヤギ抗ウサギ抗体である)に特異的に結合する抗体にコンジュゲートさせる。

【0149】

いくつかの実施態様では、試料を、抗体-バイオマーカー複合体が形成するために十分な条件下で該バイオマーカー(例えばENA抗原へのautoantubody)に特異的な抗体と接触させ、次いで該複合体を検出してもよい。バイオマーカーの存在は、多くの方法、血漿又は血清を含む多種多様な組織及び試料を検定するためのウエスタンブロッティング及びELISA手順において検出されてよい。このようなアッセイ様式を用いた広範囲にわたるイムノアッセイ技術は利用可能である。米国特許第4016043号、同第4424279号及び同第4018653号参照。これらには、単一の部位及び2-部位の両方、あるいは非競合型の「サンドイッチ」アッセイ、並びに従来の競合的結合アッセイが含まれる。また、これらのアッセイには、標的バイオマーカーに対する標識抗体の直接結合が含まれる。

10

20

30

40

50

サンドイッチアッセイは最も有用なものの一つで、一般的に用いられるアッセイである。サンドイッチアッセイ技術には多くのバリエーションあり、そのすべては本発明により包含されることを目的とする。簡潔には、代表的な最近のアッセイでは、非標識抗体を固体基板上に固定して、試験する試料を結合した分子に接触させる。抗体-抗原複合体が形成されるくらいの適当な期間インキュベートした後、検出可能なシグナルを産生できるレポーター分子で標識した、抗原特異的な第二抗体を添加して、更なる抗体-抗原-標識抗体の複合体が形成されるために十分な時間インキュベートする。反応しなかった材料を洗い流し、レポーター分子により産生されるシグナルを観察することによって抗原の存在を決定する。結果は、可視的なシグナルを単純に観察したものであれば質的なものであり、バイオマーカーを既知量含有するコントロール試料と比較したものであれば量的なものである。

10

【 0 1 5 0 】

前記のアッセイへのバリエーションには、試料及び標識抗体の両方を結合した抗体に同時に添加する同時アッセイなどがある。これらの技術は当分野の技術者には公知であり、多少のバリエーションが加えられることは容易に明らかであろう。代表的な近年のサンドイッチアッセイでは、バイオマーカーに対して特異性を有する第一抗体は固形表面に共有結合するか受動的に結合する。固形表面は一般的にガラス又はポリマーであり、最も一般的に用いられるポリマーはセルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル又はポリプロピレンである。固形支持体は、チューブ、ビーズ、マイクロプレートの皿、又はイムノアッセイを行うために適切な他の任意の表面の形態でもあってもよい。結合方法は従来技術において周知であり、一般に、架橋性共有結合又は物理的な吸着から成り、ポリマー-抗体複合体は試験試料の調整において洗浄される。次いで、試験される試料の分割量を固相複合体に添加し、抗体中に存在する任意のサブユニットが結合するために十分な時間(例えば、より便利であるならば2~40分又は前夜)と適切な条件(例えば室温から40、例えば25 から32 の間)下でインキュベートする。インキュベーションの後、抗体サブユニット固相を洗浄して、乾燥させ、一部のバイオマーカーに特異的な二次抗体とともにインキュベートする。二次抗体は、分子マーカーへの二次抗体の結合を表すために用いられるレポーター分子に結合させる。

20

別法では、試料中の標的バイオマーカーを固定して、その後レポーター分子にて標識しているか又は標識していない特異的抗体に固定された標的を曝すことを伴う。標的の量及びレポーター分子シグナルの強度に応じて、結合した標的は、抗体で直接標識することによって、検出可能でありうる。あるいは、一次抗体に特異的な二次標識抗体を標的-一次抗体複合体に曝して、標的-一次抗体-二次抗体の三位複合体を形成させる。複合体は、レポーター分子により発されるシグナルにより検出される。本明細書中で用いられる「レポーター分子」は、その化学的性質によって、抗原と結合した抗体を検出するための分析して同定可能となるシグナルを提供する分子を意味する。この種のアッセイにおいて、最も一般的に用いられるレポーター分子は、酵素、蛍光体又は分子を含有する放射性核種(すなわち放射性同位体)及び化学発光分子である。

30

【 0 1 5 1 】

酵素イムノアッセイの場合、一般にグルタルアルデヒド又は過ヨウ素酸塩によって、酵素を二次抗体にコンジュゲートさせる。しかしながら、容易に認識されるように、技術者に容易に利用可能である多種多様な異なるコンジュゲート技術が存在する。一般的に用いられる酵素には、西洋わさびペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ-中でもガラクトシダーゼ及びアルカリホスファターゼなどがある。特定の酵素と共に用いられる基質は、一般的に、対応する酵素による加水分解の際に生じる検出可能な色の変化で選択する。適切な酵素の例として、アルカリホスファターゼやペルオキシダーゼなどがある。また、上記の色素生産性基質よりも蛍光性産物を産生する蛍光性基質を用いることができる。すべての例において、酵素標識抗体を一次抗体-分子マーカー複合体に加えて、結合させ、次いで過剰な試薬を洗い流す。次いで、適当な基質を含有する溶液を抗体-抗原-抗体の複合体に加える。基質は二次抗体と結合した酵素と反応して、通常は分光測定法による量

40

50

的なものでもある定性的な可視化シグナルを生じ、試料中に存在するバイオマーカーの量を表す。あるいは、フルオレセイン及びローダミンなどの蛍光性化合物を、抗体の結合能を変化させることなく抗体に化学的に結合させてもよい。特定の波長の光を照射することにより活性化されると、蛍光色素標識抗体はその光エネルギーを吸収し、それによりその分子において励起状態が誘発され、続いて光学顕微鏡を用いて目視で検出可能な特徴的な色で光が放射される。E I Aでは、蛍光標識抗体は、一次抗体-分子マーカー複合体に結合できる。結合していない試薬を洗い落とした後に、残りの三位複合体を適当な波長の光に曝すと、対象の分子マーカーの存在を示す蛍光発光が観察される。免疫蛍光法及びE I A技術は何れも、当分野で非常に確立されたものである。しかしながら、放射性同位体、化学発光性分子又は生物発光性分子などの他のレポーター分子も用いられてもよい。

10

【0152】

本発明の方法は、試料中のC M P K 2、E P S T I 1、H E R C 5、I F I 2 7、I F I 4 4、I F I T 1、M X 1、O A S 1、O A S 2、又はO A S 3及びその組合せの少なくとも1、2、3、4、5、6、7又はそれ以上のm R N Aの存在及び/又は発現を調べる手順を更に含む。細胞中のm R N Aの評価方法は公知であり、例えば、相補的D N Aプローブを用いたハイブリダイゼーションアッセイ(例えば、一又は複数の標的遺伝子に特異的な標識リボプローブを用いたインサイツハイブリダイゼーション、ノーザンプロット及び関連した技術)及び様々な核酸増幅アッセイ(例えば、一又は複数の遺伝子に特異的な相補的プライマーを用いたR T - P C R及び、他の増幅型の検査法、例えば枝分れD N A、S I S B A、T M Aなど)が含まれる。

20

【0153】

哺乳動物の組織又は他の試料は、ノーザン、ドットプロット又はP C R分析を用いて、m R N Aについて都合よくアッセイすることができる。例えば、定量的P C RアッセイなどのR T - P C Rアッセイは公知技術である。幾つかの実施態様では、q P C RはR o c h e C o b a s (登録商標) s y s t e mにおいて実施される。本発明の例示的实施態様では、生体試料中の標的のm R N Aの検出方法は、少なくとも一のプライマーを用いて逆転写によって、試料からc D N Aを生成し、標的c D N Aを増幅するために、標的ポリヌクレオチドをセンスプライマー及びアンチセンスプライマーとして用いて産生された該c D N Aを増幅することを含む。加えて、このような方法は、生体試料中の標的m R N Aのレベルを決定し得る一ないし複数の工程(例えば、アクチンファミリーメンバー又はG A P D Hなどの「ハウスキーピング」遺伝子のコントロールm R N A配列と該レベルを同時に検討すること)を含んでもよい。場合によって、増幅された標的c D N Aの配列を決定してもよい。

30

【0154】

本発明の任意の方法には、マイクロアレイ技術によって、組織又は細胞試料中のm R N A、例えば標的m R N Aを調べるか又は検出する手順が含まれる。核酸マイクロアレイを用いて、試験及びコントロールの組織試料から得た試験及びコントロールのm R N A試料を逆転写させて、c D N Aプローブを生成するために標識する。次いで、プローブを、固形支持体に固定した核酸のアレイにハイブリダイズさせる。アレイの配列及び各々のメンバーの位置がわかるように、アレイを設定する。例えば、その発現が抗血管形成治療の臨床上の利益の増加又は減少と相関している遺伝子の選択を、固形支持体上に配してよい。特定のアレイメンバーと標識プローブとのハイブリダイゼーションは、プローブが由来する試料がその遺伝子を発現することを示す。疾患組織の差次的遺伝子発現分析は、貴重な情報を提供する。マイクロアレイ技術は、単一の実験で何千もの遺伝子のm R N A発現性質を評価するために、核酸ハイブリダイゼーション技術及び演算技術を利用する。(2001年10月11日公開の国際公開公報01/75166を参照、(例えば米国特許第5700637号、同第5445934号及び同第5807522号、Lockart, Nature Biotechnology, 14:1675-1680 (1996))、アレイ製作の考察のためにはCheung, V.G.等, Nature Genetics 21(Suppl): 15-19 (1999)を参照)。D N Aマイクロアレイは、ガラス又は他の基質上で染色されるか直接合成される遺伝子断片を含有する微小なアレイである。何

40

50

千もの遺伝子は、通常単一のアレイ上に現れる。代表的なマイクロアレイ実験は以下の工程を伴う：1．試料から単離したRNAからの蛍光性標識標的の調製、2．マイクロアレイへの標識した標的のハイブリダイゼーション、3．洗浄、染色及びアレイのスキャンング、4．走査画像の分析、そして5．遺伝子発現性質の生成。一般に、DNAマイクロアレイには2つの主要な種類、cDNAから調製されたPCR産物を含有する遺伝子発現アレイ及びオリゴヌクレオチドアレイ(通常25~70マー)が用いられる。アレイを形成する際に、オリゴヌクレオチドは、事前に作製して表面にスポットしても、(インサイトで)表面上で直接合成してもよい。

【0155】

Affymetrix GeneChip(登録商標)システムは、ガラス表面上でオリゴヌクレオチドを直接合成することにより製造されるアレイを含んでなる市販のマイクロアレイシステムである。プローブ/遺伝子アレイ：オリゴヌクレオチド(通常25マー)は、半導体ベースのフォトリソグラフィと固相化学合成技術との組合せによって、ガラスウェーハ上へ直接合成される。各々のアレイは最高400,000の異なるオリゴを含有し、各々のオリゴは何百万ものコピーで存在する。オリゴヌクレオチドプローブがアレイ上の既知の位置で合成されるので、ハイブリダイゼーションのパターン及びシグナル強度は、Affymetrix Microarray Suiteソフトウェアによる遺伝子同一性と相対的な発現レベルに置き換えて解釈できる。各々の遺伝子は、一連の異なるオリゴヌクレオチドプローブによって、アレイ上に表される。各々のプローブ対は、完全一致のオリゴヌクレオチドと、不一致のオリゴヌクレオチドからなる。完全一致プローブは、特定の遺伝子に対して完全に相補的な配列を有するため、遺伝子の発現を測定する。不一致プローブは、中心塩基位置での単一塩基置換によって、完全一致プローブとは異なり、標的遺伝子転写物の結合を妨げる。これによって、完全一致オリゴを決定するシグナルの一因となるバックグラウンド及び非特異的ハイブリダイゼーションを決定できる。Microarray Suiteソフトウェアは、完全一致プローブのハイブリダイゼーション強度から不完全一致プローブのハイブリダイゼーション強度を減算して、それぞれのプローブセットの絶対値又は特異的強度の値を決定する。プローブは、GenBank及び他のヌクレオチド貯蔵所の当時の情報に基づいて選択される。この配列は遺伝子の3'末端の特定の領域を認識すると思われる。GeneChipハイブリダイゼーションオープン(「回転式(rotisserie)」オープン)を用いて、一度に最高64アレイのハイブリダイゼーションを行う。fluidics stationでは、プローブアレイの洗浄と染色が行われる。これは完全に自動化しており、4つのモジュールを含有しており、その各々のモジュールが一つのプローブアレイを保持している。各々のモジュールは、事前にプログラム化されたfluidicsプロトコルを用いたMicroarray Suiteソフトウェアにより個々に制御される。スキャナは、プローブアレイ結合した標識cRNAにより発される蛍光強度を測定する共焦点レーザー蛍光発光スキャナである。Microarray Suiteソフトウェアを有するコンピュータワークステーションがfluidics stationとスキャナを制御する。Microarray Suiteソフトウェアは、プローブアレイについて事前にプログラム化したハイブリダイゼーション、洗浄及び染色プロトコルを用いてfluidics stationを8つまで制御できる。また、ソフトウェアは、ハイブリダイゼーション強度データを得て、適切なアルゴリズムを使用して各々の遺伝子の存在/非存在情報に変換する。最後に、ソフトウェアは、比較分析によって、遺伝子発現における実験間の変化を検出して、テキストファイルに出力する。このファイルは更なるデータ分析のために他のソフトウェアプログラムに用いることができる。

【0156】

また、組織又は細胞試料中の選択した遺伝子又はバイオマーカーの発現は、機能的なアッセイ又は活性に基づくアッセイにより検査されてもよい。例えば、バイオマーカーが酵素である場合、組織又は細胞試料中の所定の酵素の存在を決定又は検出するために公知技術のアッセイを行ってもよい。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 7 】

試験結果に基づき患者のIRGステータス（ISM¹。又はISM^{h.i}）は、レポートにおいて提供されうる。レポートは、何れかの形態の書面資料（例えば紙又はデジタル形態において、又はインターネット上で）又は口頭発表（例えば人（ライブ）又は記録として）でありうる。レポートは、医療関係者（例えば、医師）に、患者がインターフェロン阻害剤治療から利益を得るか又は応答しそうであることを更に示しうる。

【 0 1 5 8 】

本発明のキットは多くの実施態様を有する。ある実施態様は、容器と、該容器上のラベルと、該容器内に收容される組成物を具備するキットであり、この場合の組成物はENA抗原に対する自己抗体に対応する一又は複数の標的ポリペプチド配列に結合する一又は複数の一次抗体を含有するものであり、該容器上のラベルは、該組成物を用いて少なくとも一種類の哺乳動物細胞中の一又は複数の標的タンパク質の存在を評価することができることと、少なくとも一種類の哺乳動物細胞中の一又は複数の標的タンパク質の存在を評価するための抗体の使用についての指示書を示すものである。さらに、キットは、組織試料を調整して組織試料の同一片に抗体及びプローブを適用するための一組の指示書と材料を具備しうる。キットは、一次抗体と、酵素標識などの標識にコンジュゲートしている二次抗体の両方を具備してもよい。

【 0 1 5 9 】

一実施態様では、被検体は、狼瘡を治療するために免疫抑制剤などの薬剤によって以前に治療されたことがない、および/またはタイプIインターフェロン抗体で以前に治療されたことがない。他の実施態様では、被検体は、狼瘡を治療するために薬剤によって以前に治療されたことがない、および/またはそのような抗体で以前に治療されたことがない。他の実施態様では、タイプIインターフェロン抗体は狼瘡を治療するために被検体に投与される唯一の医薬である。他の実施態様では、タイプIインターフェロン抗体は、狼瘡を治療するために用いた医薬の一つである。更なる実施態様では、被検体は関節リウマチを有さない。より更なる実施態様では、被検体は多発性硬化症を有さない。更なる他の実施態様では、被検体は狼瘡以外の自己免疫性疾患を有さない。この一番最後の言及では、本明細書中の「自己免疫性疾患」は、個体自身の組織ないしは器官ないしは同時分離したものから生じるかないしはそれらに対する疾患又は疾病、またはそれらの症状、または結果として生じる状態である。一実施態様では、正常体組織および抗原に反応する抗体のB細胞による産生によって増悪するまたはそれらの産生によって生じる症状を意味する。他の実施態様では、自己免疫性疾患は、自己抗原（例えば核抗原）のエピトープに特異的な自己抗体の分泌を伴うものである。

【 0 1 6 0 】

抗体は任意の好適な方法、例えば非経口的、局所的、皮下、腹腔内、肺内、鼻腔内、及び/又は、病巣内投与などによって投与される。非経口的注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内又は皮下の投与などがある。また、くも膜下腔内投与も考慮される。加えて、抗体は、例えば低減した抗体用量のパルス注入によって好適に投与されうる。好ましくは静脈内または皮下的に、より好ましくは静脈内注入によって投与される。それぞれの曝露は同じまたは異なる投与方法を用いて供給されてもよい。一実施態様では、それぞれの曝露は静脈内投与による。他の実施態様では、それぞれの曝露は皮下投与による。更なる他の実施態様では、曝露は静脈内投与および皮下投与の両方による。

【 0 1 6 1 】

一実施態様では、タイプIインターフェロン抗体はパルスやポーラスでなくゆっくりとした静脈内注入で投与する。例えば、メチルプレドニゾロン（例えば、およそ80~120mg静脈内投与、より好ましくはおよそ100mg静脈内投与）を任意のタイプIインターフェロン抗体の注入のおよそ30分前に投与する。例えば、タイプIインターフェロン抗体は専用ラインを介して注入される。

【 0 1 6 2 】

抗マラリア剤、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド、NSAID、スタチン、細胞傷害剤

10

20

30

40

50

、化学療法剤、サイトカイン、サイトカインアンタゴニスト又は抗体、増殖因子、ホルモン、インテグリン、インテグリンアンタゴニスト、又は抗体などの第二医薬がタイプインターフェロン抗体と共に投与されうる。

【0163】

例えば、抗体は、化学療法剤、インターフェロンクラス薬剤、例としてIFN-1a (REBIF(登録商標)およびAVONEX(登録商標))又はIFN-1b (BETASERON(登録商標))、オリゴペプチド、例としてグラチラマーアセテート(COPAXONE(登録商標))、細胞障害性剤(例えばミトキサントロン(NOVANTRONE(登録商標))、メトトレキサート、シクロホスファミド、クロランブシルおよびアザチオプリン)、静脈免疫グロブリン(グロブリン)、リンパ球枯渇療法(例えばミトキサントロン、シクロホスファミド、CAMPATHTM抗体、抗CD4、クラドリピン、全身照射法、骨髄移植)、副腎皮質ステロイド(例えば、全身コルチコステロイド治療を含む関節注射を介する、例えばメチルプレドニゾロン、プレドニゾン、例として低用量プレドニゾン、デキサメサゾン又はグルコルチコイド)、非リンパ球枯渇性免疫抑制療法(例えばMMF又はシクロスポリン)、「スタチン」クラスのコレステロール低下剤(セリバスタチン(BAYCOLTM)、フルバスタチン(LESCOLTM)、アトルバスタチン(LIPIITORTM)、ロバスタチン(MEVACORTM)、プラバスタチン(PRAVACHOLTM)、そして、シンバスタチン(ZOCORTM)を含む)、エストラジオール、テストステロン(場合によって高用量で; Stuve等 Neurology 8:290-301 (2002))、例えば、ホルモン補充療法(抗マラリア剤、例としてヒドロキシクロロキン、ク

10

20

【0164】

タイプインターフェロン抗体が第一医薬の場合、第二医薬のより具体的な例として、化学療法剤、細胞障害性剤、抗インテグリン、抗マラリア剤、例としてヒドロキシクロロキン、クロロキン又はキナクリン、 グロブリン、抗CD4、クラドリピン、副腎皮質ステロイド、MMF、シクロスポリン、スタチンクラスのコレステロール低下剤、エストラジオール、テストステロン、ホルモン補充薬剤、TNFインヒビター、DMARD、NSAID、レボチロキシシン、サイクロスポリンA、ソマスタチン(somatostatin)類似体、サイトカイン、抗サイトカインアンタゴニスト又は抗体、抗代謝産物、免疫抑制剤、リハビリ手術、放射性ヨード、甲状腺除去、他のB細胞表面アンタゴニスト/抗体などと組み合わせてもよい。

30

【0165】

これらの第二医薬は、通常、先に用いたのと同じ用量および同じ投与ルートで用いられるか又は、これまで使用した用量のおよそ1から99%で用いられる。このような第二医薬が多少なりとも用いられる場合、IFN抗体がない場合にはより少量で、特にその後の用量では抗体の初期用量を超える量で用いて、これによって引き起こされる副作用を取り除くかまたは低減する。

40

【0166】

第二医薬が有効量の抗体曝露で投与される場合、任意の曝露によって、例えば1の曝露だけによって、または、複数の曝露によって投与されてもよい。一実施態様では、第二医薬は初期曝露によって投与される。他の実施態様では、第二医薬は初期曝露と第二曝露によって投与される。より更なる実施態様では、第二医薬はすべての曝露によって投与される。

併用投与には、異なる製剤又は単一の製薬製剤を用いての共投与(同時投与)、および何れかの順番での連続的な投与が含まれ、両方(または全て)の活性薬剤が同時にそれらの生物活性を発揮する期間があることが好ましい。好ましい実施態様では、初期の曝露の

50

後、特に薬剤が副腎皮質ステロイドである場合に、このような薬剤の量を減少するか除去して、プレドニゾンおよびシクロホスファミドなどの副作用を有する薬剤への被検体の曝露を減らす。他の実施態様では、第二医薬の量は減少されないかまたは取り除かれない。

【0167】

一実施態様では、抗マラリア剤又は化学療法剤、より好ましくは、副腎皮質ステロイド、メトトレキセート、シクロホスファミド、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、キナクリン、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル又は6-メルカプトプリンが、初期曝露によって投与される。他の態様では、免疫抑制剤、抗マラリア剤又は化学療法剤は、続く曝露によって投与されないか、または初期曝露によるものより低用量で投与される。しかしながら、場合によってはこれらの薬剤は、初期曝露と同じまたは類似の量で、すべての曝露を含む複数の曝露によって投与される。

10

【0168】

メチルプレドニゾンおよび/またはプレドニゾンなどの副腎皮質ステロイドが、タイプIインターフェロン抗体の前および/またはそれと同時に被検体に投与されうる。加えてまたはあるいは、MMFが、MMFと特に好適な副腎皮質ステロイドとの同時投与による初期抗体曝露によって投与されるのが好ましい。好ましくは、MMFは、分割用量(3回/日)でおよそ1500mg/日のタイプIインターフェロン抗体と共にまず最初に投与され、被検体は、耐受するようにおよそ第4週までに、分割用量(3回/日)でおよそ3g/日の標的用量までに滴定される。用量の減少が必要な場合、減少はおよそ250~500mgの漸減を行う。他の態様では、シクロホスファミドは、初期の抗体曝露で副腎皮質ステロイドの有無にかかわらず被検体に投与されてもよい。シクロホスファミドが投与される場合、それは第二曝露によって投与されないかまたは初期曝露によって用いられるより低い量で第二曝露によって投与されるのが好ましい。また、シクロホスファミドは第三又はその後の曝露によって投与されるのが好ましい。

20

【0169】

IV. タイプIインターフェロンに対する抗体

当分野で知られている何れかのタイプIインターフェロン抗体は、ここに記載の方法において使用されうる。例えば、インターフェロンの複数のサブタイプに結合する抗体が当分野で知られている。これらの抗体の非限定的例は、例えば米国特許番号7,087,726 (Genentech, Inc.)及び米国特許出願公開番号2007/0014724 (Medarex)に見られる。例えば、一実施態様では、発明において使用されうる抗IFN γ 抗体は、米国特許番号7,087,726の実施例1及び実施例2に開示されるものの何れかであり、例えば表3及び表4に開示されるもの、及び/又は行25-54、欄56の「Deposit of Material」と題される表に開示されるものを含み、また米国特許番号7,087,726に開示される配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、及び/又は14を含み得、またこれらの抗体のキメラ、ヒト化、又はヒトバージョンを更に含み得(まだキメラ、ヒト化、又はヒトバージョンでない場合)、またその断片又は誘導体を更に含みうる。

30

【0170】

他の実施態様では、発明において使用されうる抗IFN γ 抗体は米国特許出願公開番号2007/0014724に開示されるもの、例えば実施例1及び/又は11に開示されるもの、及び/又は米国特許出願公開番号2007/0014724に開示される配列番号1~30に開示されるものの何れかであり、またこれらの抗体のキメラ、ヒト化、又はヒトバージョンを更に含み得(キメラ、ヒト化、又はヒトバージョンでない場合)、またその断片又は誘導体を更に含みうる。例えば、幾つかの実施多様では、抗IFN γ 抗体は、13H5のIgG1抗体アイソタイプ及びその親和性成熟変異体でありうる(例えば米国特許WO 2008/070135 (MedImmune)を参照)。

40

【0171】

幾つかの実施態様では、抗ヒトIFN γ -モノクローナル抗体は、少なくともヒトIFN γ -サブタイプIFN γ -1、IFN γ -2、IFN γ -4、IFN γ -5、IFN γ -

50

8、IFN- 10、及びIFN- 21に結合し、生物学的活性を中和する。更なる態様では、抗ヒトIFN- モノクローナル抗体は全ヒトIFN- サブタイプに結合し、生物学的活性を中和する。ある実施態様では、ヒトIFN- モノクローナル抗体は、問題のヒトIFN- の生物学的活性を有意に低減するか除去しうる。一実施態様では、ヒトIFN- モノクローナル抗体は、被験体ヒトIFN- の生物学的活性の少なくとも60%、又は少なくとも70%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、更により好ましくは少なくとも85%、また更に好ましくは少なくとも90%、更により好ましくは少なくとも95%、最も好ましくは少なくとも99%を中和できる。別の実施態様では、ヒトIFN- 生物学的活性-中和モノクローナル抗体は、ヒトIFN- の対応する生物学的活性を中和しない。結合及び中和アッセイは当分野でよく知られている。所望の結合及び中和特性を有する抗体のスクリーニングにおいて有用なアッセイについては例えば米国特許第7,087,726号を参照のこと。

10

【0172】

ある実施態様では、インターフェロンの特定のサブタイプ、又はサブタイプの組合せの活性を変更することが所望されうる。従って一実施態様では、抗インターフェロン抗体は、2a及び/又は2bサブタイプを含みうる少なくともインターフェロンサブタイプ2に選択的に結合する。別の実施態様では、抗インターフェロン抗体は1、2、4、5、6、7、8、10、13、14、16、17、又は21から選択される少なくとも一つのインターフェロンサブタイプに選択的に結合する。

20

【0173】

一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ1、2、4、5、6、7、8、10、13、14、16、17、及び21に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ1、2、4、5、6、7、8、10、13、14、16、及び17に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ1、2、4、5、6、7、8、10、13、14、及び16に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ1、2、4、5、6、7、8、10、13、及び14に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ1、2、4、5、6、7、8、10、及び13に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ1、2、4、5、6、7、8、及び10に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ1、2、4、5、6、7、及び8に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ1、2、4、5、6、及び7に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ1、2、4、5、及び6に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ1、2、4、及び5に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ1、2、及び4に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ1及び2に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ及び1に選択的に結合する。

30

40

【0174】

一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ2、4、5、6、7、8、10、13、14、16、17、及び21に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン抗体は少なくともインターフェロンサブタイプ4、5、6、7、8、10、13、14

50

7、 8、 10、及び 13に選択的に結合する。

【0187】

一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、 2、 4、 5、 6、 7、 8、 10、 13、 14、 16、 17、及び 21に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、 2、 4、 5、 6、 7、 8、 10、 13、 14、 17、及び 21に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、 2、 4、 5、 6、 7、 8、 10、 13、 14、及び 21に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、 2、 4、 5、 6、 7、 8、 10、 13、及び 14に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、 2、 4、 5、 6、 7、 8、 10、 13、 14、 16、及び 21に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、 2、 4、 5、 6、 7、 8、 10、 13、 14、及び 16に選択的に結合する。

10

【0188】

一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、 2、 4、 5、 8、 10、及び 21に選択的に結合する。

【0189】

一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 2に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 4に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 5に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 6に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 7に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 8に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 10に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 13に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 14に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 16に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 17に選択的に結合する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 21に選択的に結合する。

20

30

【0190】

ある実施態様では、発明のIFN 抗体が、特定のIFN α サブタイプ、又はIFN サブタイプの組合せに選択的に結合し中和することが所望されうる。インターフェロン中和アッセイは当分野でよく知られている。

40

【0191】

幾つかの実施態様では、受容体へのIFN- の結合を遮断する抗IFN- 抗体の能力は、競合結合アッセイにおけるIFNAR2へのIFN- の結合を低減又は除去する特定の濃度の抗体の特性又は能力として定義され、アッセイにおけるIFNAR2へのIFN- 結合における当量濃度の無関係のコントロール抗体の効果と比較される。好ましくは、遮断抗IFN- 抗体は、無関係なコントロール抗体と比較して、少なくとも約50%、又は少なくとも約55%、又は少なくとも約60%、又は少なくとも約65%、又は少なくとも約70%、又は少なくとも約75%、又は少なくとも約80%、又は少なくとも

50

も約 85%、又は少なくとも約 90%、又は少なくとも約 95%、又は少なくとも約 99%、IFNAR2 への IFN- の結合を低減させる。

【0192】

従って、一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は、2a 及び/又は 2b サブタイプを含みうる少なくともインターフェロン サブタイプ 2 に選択的に結合し、中和する。別の実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、2、4、5、6、7、8、10、13、14、16、17、or 21 に選択的に結合し中和する。

【0193】

一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、2、4、5、6、7、8、10、13、14、16、17、及び 21 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、2、4、5、6、7、8、10、13、14、16、及び 17 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、2、4、5、6、7、8、10、13、14、及び 16 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、2、4、5、6、7、8、10、13、及び 14 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、2、4、5、6、7、8、10、及び 13 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、2、4、5、6、7、8、及び 10 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、2、4、5、6、7、及び 8 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、2、4、5、6、及び 7 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、2、4、5、及び 6 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、2、4、及び 5 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、2、及び 4 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1 及び 2 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 及び 1 に選択的に結合し中和する。

【0194】

一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 2、4、5、6、7、8、10、13、14、16、17、及び 21 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 4、5、6、7、8、10、13、14、16、17、及び 21 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 5、6、7、8、10、13、14、16、17、及び 21 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 6、7、8、10、13、14、16、17、及び 21 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 7、8、10、13、14、16、17、及び 21 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 8、10、13、14、16、17、及び 21 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 10、13、14、16、17、及び 21 に選択

10

20

30

40

50

、 4、 5、 6、 7、 8、 10、 13、 14、及び 21 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、 2、 4、 5、 6、 7、 8、 10、 13、及び 14 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、 2、 4、 5、 6、 7、 8、 10、 13、 14、 16、及び 21 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、 2、 4、 5、 6、 7、 8、 10、 13、 14、及び 16 に選択的に結合し中和する。

【0206】

一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1、 2、 4、 5、 8、 10、及び 21 に選択的に結合し中和する。

10

【0207】

一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 1 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 2 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 4 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 5 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 6 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 7 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 8 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 10 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 13 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 14 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 16 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 17 に選択的に結合し中和する。一実施態様では、抗インターフェロン 抗体は少なくともインターフェロン サブタイプ 21 に選択的に結合し中和する。

20

30

【0208】

ある実施態様では、抗インターフェロン 抗体は、IFN- 結合により、IFNAR 1 / IFNAR 2 受容体複合体のチロシンリン酸化を、少なくとも約 60%、又は少なくとも 70%、好ましくは少なくとも 75%、より好ましくは少なくとも 80%、さらにより好ましくは少なくとも 85%、さらにより好ましくは少なくとも 90%、さらにより好ましくは少なくとも 95%、最も好ましくは少なくとも 99% 低減させることが可能であり、KIRA アッセイによって決定される。

【0209】

幾つかの実施態様では、抗ヒト IFN- モノクローナル抗体は、次の HVR

(a) 式 R A S Q S V S T S S Y S Y M H (配列番号: 1) の L 1 ;

(b) 式 Y A S N L E S (配列番号: 2) の L 2 ; 及び

(c) 式 Q H S W G I P R T F (配列番号: 3) の L 3 ; 及び / 又は

(d) 式 G Y T F T E Y I I H (配列番号: 4) の H 1 ;

(e) 式 S I N P D Y D I T N Y N Q R F K G (配列番号: 5) の H 2 及び

(f) 式 W I S D F F D Y (配列番号: 6) の H 3 ;

を含む。

40

【0210】

ある実施態様では、抗ヒト IFN- モノクローナル抗体は、その重及び軽鎖可変ドメインアミノ酸配列に、

50

G l u V a l G l n L e u V a l G l u S e r G l y G l y G l y
 L e u V a l G l n P r o G l y G l y S e r L e u A r g L e u
 S e r C y s A l a T h r S e r G l y T y r T h r P h e T h r
 G l u T y r I l e I l e H i s T r p V a l A r g G l n A l a
 P r o G l y L y s G l y L e u G l u T r p V a l A l a S e r
 I l e A s n P r o A s p T y r A s p I l e T h r A s n T y r
 A s n G l n A r g P h e L y s G l y A r g P h e T h r I l e
 S e r L e u A s p L y s S e r L y s A r g T h r A l a T y r
 L e u G l n M e t A s n S e r L e u A r g A l a G l u A s p
 T h r A l a V a l T y r T y r C y s A l a S e r T r p I l e 10
 S e r A s p P h e P h e A s p T y r T r p G l y G l n G l y
 T h r L e u V a l T h r V a l S e r S e r A l a S e r (配列番号
 : 7) 及び

A s p I l e G l n M e t T h r G l n S e r P r o S e r S e r
 L e u S e r A l a S e r V a l G l y A s p A r g V a l T h r
 I l e T h r C y s A r g A l a S e r G l n S e r V a l S e r
 T h r S e r S e r T y r S e r T y r M e t H i s T r p T y r
 G l n G l n L y s P r o G l y L y s A l a P r o L y s V a l
 L e u I l e S e r T y r A l a S e r A s n L e u G l u S e r
 G l y V a l P r o S e r A r g P h e S e r G l y S e r G l y 20
 S e r G l y T h r A s p P h e T h r L e u T h r I l e S e r
 S e r L e u G l n P r o G l u A s p P h e A l a T h r T y r
 T y r C y s G l n H i s S e r T r p G l y I l e P r o A r g
 T h r P h e G l y G l n G l y T h r L y s V a l G l u I l e
 L y s A r g T h r V a l (配列番号 : 8)

をそれぞれ含む。

【0211】

幾つかの実施態様では、抗ヒトIFN- モノクローナル抗体は、ロンタリズマブと命名されるUSAN Councilによって採用された非商標名を有する抗ヒトIFN-
 モノクローナル抗体と同一であるアミノ酸配列を有する。他の実施態様では、抗ヒトIFN-
 モノクローナル抗体はロンタリズマブに対し、少なくとも80%、少なくとも85%、
 少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、
 少なくとも98%、又は少なくとも99%であるアミノ酸配列同一性を有する。米国特許
 番号7,087,726を参照のこと。ある実施態様では、抗ヒトIFN- モノクローナル
 抗体はロンタリズマブである。幾つかの実施態様では、抗ヒトIFN- モノクローナル
 抗体はCAS 948570-30-7に開示されるアミノ酸配列を有する。 30

【0212】

幾つかの実施態様では、抗ヒトIFN- モノクローナル抗体は次の配列：
 (a) 式AGGGCCAGTC AGAGTGTTAG CAGCACCTAC TTAGCC (配列番号：9)のL1； 40
 (b) 式GGTGCAATCCA GCAGGGCCAC T (配列番号：10)のL2；
 (c) 式CAGCAGTATG GTAGCTCACCTCGGACG (配列番号：11)のL3；
 (d) 式AGCTATAGTA TCAGC (配列番号：12)のH1；
 (e) 式AATGGTAACA CAAACTATGC ACAGAAGTTC CAGGGC (配列番号：13)のH2；及び
 (f) 式GATCCCATAG CAGCAGGCTA C (配列番号：14)のH3
 によってコードされるHVRを含む。

【0213】

幾つかの実施態様では、抗ヒトIFN- モノクローナル抗体は、次の配列： 50

(a) 式 R A S Q S V S S T Y L A (配列番号 : 1 5) の L 1 ;
 (b) 式 G A S S R A T (配列番号 : 1 6) の L 2 ;
 (c) 式 Q Q Y G S S P R T (配列番号 : 1 7) の L 3 ;
 (d) 式 S Y S I S (配列番号 : 1 8) の H 1 ;
 (e) 式 W I S V Y N G N T N Y A Q K F Q G (配列番号 : 1 9) の H 2 ; 及び
 (f) 式 D P I A A G Y (配列番号 : 2 0) の H 3
 の H V R を含む。

【 0 2 1 4 】

幾つかの実施態様では、抗ヒト I F N- モノクローナル抗体は U S 2 0 0 7 - 0 0 1 4
 7 2 4 の図 1 A 及び B に示される H V R を含む (C D R と標識される) 。

10

【 0 2 1 5 】

ある実施態様では、抗ヒト I F N- モノクローナル抗体はその重及び軽鎖可変ドメイン
 アミノ酸配列に、

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu
Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val
Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr
Ser	Tyr	Ser	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala
Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Trp
Ile	Ser	Val	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr
Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met
Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp
Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Pro
Ile	Ala	Ala	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	(配列番号 : 2 1) 及び			
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr
Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser
Ser	Thr	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys
Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr
Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr
Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln
Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Arg	Thr	Phe	Gly
Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	(配列番号 : 2 2)	

20

30

をそれぞれ含む。

【 0 2 1 6 】

幾つかの実施態様では、抗ヒト I F N- モノクローナル抗体は S i f a l i m u m a
 b とし て 命 名 さ れ る U S A N C o u n c i l に 採 用 さ れ る 非 商 標 名 を 有 す る 抗 ヒ ト I F
 N- モノクローナル抗体に同一なアミノ酸配列を有する。他の実施態様では、抗ヒト I
 F N- モノクローナル抗体は、S i f a l i m u m a b に 少 なくとも 8 0 % 、 少 なくとも
 8 5 % 、 少 なくとも 9 0 % 、 少 なくとも 9 5 % 、 少 なくとも 9 6 % 、 少 なくとも 9 7 %
 、 少 なくとも 9 8 % 、 又 は 少 なくとも 9 9 % で あ る ア ミ ノ 酸 配 列 同 一 性 を 有 す る 。 あ る 実
 施 態 様 で は 、 抗 ヒ ト I F N- モ ノ ク ロ ー ナ ル 抗 体 は S i f a l i m u m a b で あ る 。 幾
 つ か の 実 施 態 様 で は 、 抗 ヒ ト I F N- モ ノ ク ロ ー ナ ル 抗 体 は C A S 1 0 0 6 8 7 7 - 4
 1 - 3 に 開 示 さ れ る ア ミ ノ 酸 配 列 を 有 す る 。

40

【 0 2 1 7 】

V . 抗体の製造

本 発 明 の 方 法 及 び 製 造 品 は 、 例 え ば イ ン タ ー フ ェ ロ ン を 含 む タ イ プ I イ ン タ ー フ ェ ロ

50

ンに結合する抗体を使用又は取り込む。したがって、該抗体の製造方法をここに記載する。

抗体の製造又はスクリーニングのために用いるタイプIインターフェロン抗原は、例としてB細胞表面マーカー又はその所望のエピトープを含むタイプIインターフェロンないしは一部の可溶性形態であってもよい。あるいは又は更に、タイプIインターフェロンをその細胞表面上に発現する細胞を抗体の製造又はスクリーニングに用いることができる。抗体の製造に有用なタイプIインターフェロンの他の形態は当業者に明らかである。

以下は、本発明に従って用いた抗体の製造の例示的技術として記載する。

【0218】

(i) ポリクローナル抗体

ポリクローナル抗体は、好ましくは、関連する抗原とアジュバントを複数回皮下(s c)又は腹腔内(i p)注射することにより動物に産生される。免疫化される種において免疫原性であるタンパク質、例えばキーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシサイログロブリン、又は大豆トリブシンインヒビターに関連抗原を、二官能性又は誘導体形成剤、例えばマレイミドベンゾイルスルホスクシンイミドエステル(システイン残基による抱合)、N-ヒドロキスクシンイミド(リジン残基による)、グルタルアルデヒド、無水コハク酸、 $SOCl_2$ 、又はRとR¹が異なったアルキル基であるR¹N=C=NRにより抱合させることが有用である。

動物を、例えばタンパク質又はコンジュゲート100µg又は5µg(それぞれウサギ又はマウスの場合)を完全フロイントアジュバント3容量と併せ、この溶液を複数部位に皮内注射することによって、抗原、免疫原性コンジュゲート、又は誘導体に対して免疫化する。1ヶ月後、該動物を、完全フロイントアジュバントに入れた初回量の1/5ないし1/10のペプチド又はコンジュゲートを用いて複数部位に皮下注射することにより、追加免疫する。7ないし14日後に動物を採血し、抗体価について血清を検定する。動物は、力価がプラトーに達するまで追加免疫する。好ましくは、動物は、同じ抗原のコンジュゲートであるが、異なったタンパク質にコンジュゲートさせた、及び/又は異なった架橋剤によってコンジュゲートさせたコンジュゲートで追加免疫する。コンジュゲートはまたタンパク融合として組換え細胞培養中で調製することもできる。また、ミョウバンのような凝集化剤が、免疫反応の増強のために好適に使用される。

【0219】

(ii) モノクローナル抗体

モノクローナル抗体は実質的に同種の抗体の集団から得られる抗体を意味する、すなわち、集団を構成する個々の抗体が、一般にわずかながら存在する突然変異体などのモノクローナル抗体の産生中に生じうる突然変異体を除いて同一及び/又は同じエピトープに結合するものである。よって、「モノクローナル」との修飾詞は、別個又はポリクローナルの抗体の混合物ではなく、抗体の特性を示すものである。

例えば、モノクローナル抗体は、Kohlerら、Nature, 256:495 (1975)により最初に記載されたハイブリドーマ法を用いて作製でき、又は組換えDNA法(米国特許第4,816,567号)によって作製することができる。

ハイブリドーマ法においては、マウス又はその他の適当な宿主動物、例えばハムスターを上記したようにして免疫し、免疫化に用いられるタンパク質と特異的に結合する抗体を生産するか又は生産することのできるリンパ球を導き出す。別法として、リンパ球をインビトロで免疫することもできる。次に、リンパ球を、ポリエチレングリコールのような適当な融剤を用いて骨髄腫細胞と融合させ、ハイブリドーマ細胞を形成する(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, 59-103頁(Academic Press, 1986))。

このようにして調製されたハイブリドーマ細胞を、融合していない親の骨髄腫細胞の増殖または生存を阻害する一又は複数の物質を好ましくは含む適当な培地に蒔き、増殖させる。例えば、親の骨髄腫細胞が酵素ヒポキサンチングアニジンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT又はHPR T)を欠失するならば、ハイブリドーマのための培地は、典型的には、HGPRT欠失細胞の増殖を妨げる物質であるヒポキサンチン、アミノプテ

10

20

30

40

50

リン及びチミジンを含有するであろう(H A T培地)。

【 0 2 2 0 】

好ましい骨髄腫細胞は、効率的に融合し、選択された抗体産生細胞による抗体の安定な高レベルの生産を支援し、H A T培地のような培地に対して感受性である細胞である。これらの中でも、好ましい骨髄腫株化細胞は、マウス骨髄腫系、例えば、ソーク・インスティテュート・セル・ディストリビューション・センター、San Diego, California USAから入手し得るM O P C - 2 1及びM P C - 1 1マウス腫瘍、及びアメリカ培養細胞系統保存機関、Rockville, Maryland USAから入手し得るS P - 2又はX 6 3 - A g 8 - 6 5 3細胞から誘導されたものである。ヒト骨髄腫及びマウス-ヒトヘテロ骨髄腫株化細胞もまたヒトモノクローナル抗体の産生のために開示されている(Kozbor, J.Immunol., 133:3001 (1984); Brodeurら, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, 51-63頁(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987))。

10

ハイブリドーマ細胞が生育している培地を、抗原に対するモノクローナル抗体の産生についてアッセイする。好ましくは、ハイブリドーマ細胞により産生されるモノクローナル抗体の結合特異性は、免疫沈降又はインビトロ結合検定、例えばラジオイムノアッセイ(R I A)又は酵素結合免疫吸着検定(E L I S A)によって測定する。

モノクローナル抗体の結合親和性は、例えばMunsonほか, Anal. Biochem., 107:220 (1980)のスクッチャード分析法によって測定することができる。

所望の特異性、親和性、及び/又は活性の抗体を産生するハイブリドーマ細胞が確定された後、該クローンを限界希釈法によりサブクローニングし、標準的な方法により増殖させることができる(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, 59-103頁(Academic Press, 1986))。この目的に対して好適な培地には、例えば、D - M E M又はR P M I - 1 6 4 0培地が含まれる。加えて、該ハイブリドーマ細胞は、動物において腹水腫瘍としてインビボで増殖させることができる。

20

【 0 2 2 1 】

サブクローンにより分泌されたモノクローナル抗体は、例えばプロテイン A - S E P H A R O S E ^T M 架橋型アガロース、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析、又はアフィニティークロマトグラフィーのような常套的な免疫グロブリン精製法により、培地、腹水、又は血清から好適に分離される。

モノクローナル抗体をコードしているD N Aは、常法を用いて(例えば、マウスの重鎖及び軽鎖をコードしている遺伝子に特異的に結合できるオリゴヌクレオチドプローブを用いることにより)即座に単離され配列決定される。ハイブリドーマ細胞は、このようなD N Aの好ましい供給源となる。ひとたび単離されたならば、D N Aを発現ベクター中に入れ、ついでこれを、そうしないと免疫グロブリンタンパク質を産生しない大腸菌細胞、サルC O S細胞、チャイニーズハムスター卵巣(C H O)細胞、又は骨髄腫細胞のような宿主細胞中にトランスフェクトし、組換え宿主細胞中でモノクローナル抗体の合成を達成することができる。抗体をコードするD N Aの細菌中での組換え発現に関する概説論文には、Skerraら, Curr. Opinion in Immunol., 5:256-262(1993)及びPlueckthum, Immunol. Rev s., 130:151-188(1992)がある。

30

【 0 2 2 2 】

更なる実施態様では、抗体又は抗体断片は、McCaffertyら, Nature, 348:552-554 (1990)に記載された技術を使用して産生される抗体ファージライブラリから単離することができる。Clacksonら, Nature, 352:624-628 (1991)及び Marksら, J.Mol.Biol., 222:581-597 (1991)は、ファージライブラリを使用したマウス及びヒト抗体の単離を記述している。続く刊行物は、鎖混合による高親和性(n M範囲)のヒト抗体の生産(Marksら, Bio/Technology, 10:779-783(1992))、並びに非常に大きなファージライブラリを構築するための方策としてコンピナトリアル感染とインビボ組換え(Waterhouseら, Nuc.Acids.Res., 21:2265-2266(1993))を記述している。従って、これらの技術はモノクローナル抗体の分離に対する伝統的なモノクローナル抗体ハイブリドーマ法に対する実行可能な別法である。

40

D N Aはまた、例えば、ヒト重鎖及び軽鎖定常ドメインのコード化配列を、相同時のマウ

50

ス配列に代えて置換することにより(米国特許第4,816,567号; Morrisonら, Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 81:6851(1984))、又は免疫グロブリンコード配列に非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列の全部又は一部を共有結合させることで修飾できる。

典型的には、このような非免疫グロブリンポリペプチドは、抗体の定常ドメインに置換され、又は抗体の1つの抗原結合部位の可変ドメインに置換されて、抗原に対する特異性を有する1つの抗原結合部位と異なる抗原に対する特異性を有するもう一つの抗原結合部位とを含むキメラ二価抗体を作り出す。

【0223】

(iii) ヒト化抗体

非ヒト抗体をヒト化する方法は従来からよく知られている。好ましくは、ヒト化抗体には非ヒト由来の一又は複数のアミノ酸残基が導入されている。これら非ヒトアミノ酸残基は、しばしば、典型的には「移入」可変ドメインから得られる「移入」残基と呼ばれる。ヒト化は、本質的にはヒト抗体の該当する高頻度可変領域配列を置換することによりウィンターと共同研究者の方法(Jonesほか, Nature, 321:522-525 (1986)、Riechmannほか, Nature, 332:323-327 (1988)、Verhoeyenほか, Science, 239:1534-1536(1988))を使用し実施することができる。よって、このような「ヒト化」抗体は、完全なヒト可変ドメインより実質的に少ない分が非ヒト種由来の該当する配列で置換されたキメラ抗体(米国特許第4,816,567号)である。実際には、ヒト化抗体は、典型的にはいくつかの高頻度可変領域残基及び場合によってはいくらかのFR残基が齧歯類抗体の類似部位からの残基によって置換されているヒト抗体である。

抗原性を低減するには、ヒト化抗体を生成する際に使用するヒトの軽重両方の可変ドメインの選択が非常に重要である。「ベストフィット法」では、齧歯動物抗体の可変ドメインの配列を既知のヒト可変ドメイン配列のライブラリ全体に対してスクリーニングする。次に齧歯動物のものと最も近いヒト配列をヒト化抗体のヒトフレームワーク領域(FR)として受け入れる(Simsほか, J. Immunol., 151:2296 (1993); Chothiaら, J. Mol. Biol., 196:901(1987))。他の方法では、軽又は重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体全てのコンセンサス配列から誘導される特定のフレームワーク領域を使用する。同じフレームワークをいくつかの異なるヒト化抗体に使用できる(Carterほか, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); Prestaほか, J. Immunol., 151:2623(1993))。

【0224】

更に、抗体を、抗原に対する高親和性や他の好ましい生物学的性質を保持してヒト化することが重要である。この目標を達成するべく、好ましい方法では、親及びヒト化配列の三次元モデルを使用して、親配列及び様々な概念的ヒト化産物の分析工程を経てヒト化抗体を調製する。三次元免疫グロブリンモデルは一般的に入手可能であり、当業者にはよく知られている。選択された候補免疫グロブリン配列の推測三次元立体配座構造を凶解し、表示するコンピュータプログラムは購入可能である。これら表示を見ることで、候補免疫グロブリン配列の機能における残基のありそうな役割の分析、すなわち候補免疫グロブリンの抗原との結合能力に影響を及ぼす残基の分析が可能になる。このようにして、例えば標的抗原に対する親和性が高まるといった、望ましい抗体特性が達成されるように、FR残基をレシピエント及び移入配列から選択し、組み合わせることができる。一般的に、高頻度可変領域残基は、直接的かつ最も実質的に抗原結合性に影響を及ぼしている。

【0225】

(iv) ヒト抗体

ヒト化のための別法により、ヒト抗体を生産することができる。例えば、内因性の免疫グロブリン産生がなくともヒト抗体の全レパートリーを免疫化することで産生することができるトランスジェニック動物(例えば、マウス)を作ることが今は可能である。例えば、キメラ及び生殖系突然変異体マウスにおける抗体重鎖結合領域(J_H)遺伝子の同型接合除去が内因性抗体産生の完全な阻害をもたらすことが記載されている。このような生殖系突然変異体マウスにおけるヒト生殖系免疫グロブリン遺伝子列の転移は、抗原投与時にヒト抗体の産生をもたらす。Jakobovitsら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551 (1993)

; Jakobovitsら, Nature 362:255-258 (1993); Bruggermanら, Year in Immuno., 7:33 (1993); 米国特許第5,591,669号、同5,589,369号及び同5,545,807号を参照されたい。

【0226】

あるいは、ファージディスプレイ技術(McCaffertyら, Nature 348:552-553(1990))を、非免疫化ドナーからの免疫グロブリン可変(V)ドメイン遺伝子レパートリーから、インビトロでヒト抗体及び抗体断片を産出させるために使用することができる。この技術によれば、抗体Vドメイン遺伝子は、繊維状バクテリオファージ、例えばM13の大きい又は小さいコートタンパク質遺伝子のいずれかにおいてイン-フレームをクローンする。繊維状粒子がファージゲノムの一本鎖のDNAコピーを含むので、抗体の機能特性に基づいた選択により、これらの特性を示す抗体をコードする遺伝子の選択がなされる。よって、ファージはB細胞の特性のいくつかを模倣している。ファージディスプレイは多様な形式で行うことができる; 例えばJohnson, Kevin S. 及びChiswell, David J., Current Opinion in Structural Biology 3:564-571(1993)を参照のこと。V-遺伝子セグメントのいくつかの供給源がファージディスプレイのために使用可能である。Clacksonら, Nature, 352:624-628(1991)は、免疫化されたマウス脾臓から得られたV遺伝子の小ランダム組合せライブラリーからの抗オキサゾロン抗体の異なった配列を単離した。非免疫化ヒトドナーからのV遺伝子のレパートリーを構成可能で、抗原(自己抗原を含む)とは異なる配列の抗体を、Marksら, J. Mol. Biol. 222:581-597(1991)、又はGriffithら, EMBO J. 12:725-734(1993)に記載の技術に本質的に従って単離することができる。また、米国特許第5,565,332号及び同5,573,905号を参照のこと。

10

20

またヒト抗体は、活性化B細胞によりインビトロで生産してもよい(例えば米国特許第5,567,610号及び同5,229,275号を参照)。

【0227】

(v) 抗体断片

抗体断片を生産するために様々な技術が開発されている。伝統的には、これらの断片は、完全な抗体のタンパク分解性消化を介して誘導されていた(例えば、Morimotoら, Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117 (1992)及びBrennanら, Science, 229:81(1985)を参照されたい)。しかし、これらの断片は現在は組換え宿主細胞により直接生産することができる。例えば、抗体断片は上述において検討した抗体ファージライブラリーから分離することができる。別法として、Fab'-SH断片は大腸菌から直接回収することができ、化学的に結合してF(ab')₂断片を形成することができる(Carterら, Bio/Technology 10:163-167(1992))。他のアプローチ法では、F(ab')₂断片を組換え宿主細胞培養から直接分離することができる。抗体断片の生産のための他の方法は当業者には明らかであろう。他の実施態様では、選択抗体は単鎖Fv断片(scFv)である。国際公開93/16185; 米国特許第5,571,894号; 及び米国特許第5,587,458号を参照のこと。また、抗体断片は、例えば米国特許第5,641,870号に記載されているような「直鎖状抗体」であってもよい。このような直鎖状の断片は単特異的又は二重特異的であってもよい。

30

【0228】

(vi) 二重特異性抗体

二重特異性抗体は、少なくとも2つの異なるエピトープに対して結合特異性を有する抗体である。例示的な二重特異性抗体は、タイプIインターフェロン抗原の2つの異なるエピトープに結合しうる。他のこのような抗体では第一タイプIインターフェロンが結合し、更に第二タイプIインターフェロンが結合しうる。あるいは、抗タイプIインターフェロン結合アームは、FcRI(CD64)、FcRII(CD32)及びFcRIII(CD16)等のIgG(FcR)に対するFcレセプター、又はT細胞レセプター分子(例えばCD2又はCD3)等の白血球上のトリガー分子に結合するアームと結合しうる。また、二重特異性抗体は細胞障害剤を局在化するためにも使用されうる。これらの抗体はタイプIインターフェロン結合アーム及び細胞障害剤(例えば、サポリン(saporin)、抗インターフェロン-、ピンカルカロイド、リシンA鎖、メトトレキセート又は放射性同位体ハプテン)と結合するアームを有する。二重特異性抗体は全長抗体又は抗体断片(例え

40

50

ば $F(a b')_2$ 二重特異性抗体)として調製することができる。

【0229】

二重特異性抗体を作成する方法は当該分野において既知である。全長二重特異性抗体の伝統的な産生は二つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の同時発現に基づき、ここで二つの鎖は異なる特異性を持っている(Millsteinら, Nature, 305:537-539(1983))。免疫グロブリン重鎖及び軽鎖が無作為に取り揃えられているため、これらのハイブリドーマ(四部雑種)は10個の異なる抗体分子の可能性ある混合物を産生し、そのうちただ一つが正しい二重特異性構造を有する。通常、アフィニティークロマトグラフィー工程により行われる正しい分子の精製は、かなり煩わしく、生成物収率は低い。同様の方法が国際公報93/8829及びTrauneckerら、EMBO J. 10:3655-3659(1991)に開示されている。

10

異なったアプローチ法では、所望の結合特異性を有する抗体可変ドメイン(抗原-抗体結合部位)を免疫グロブリン定常ドメイン配列と融合させる。該融合は好ましくは、少なくともヒンジの一部、 CH_2 及び CH_3 領域を含む免疫グロブリン重鎖定常ドメインとの融合である。軽鎖の結合に必要な部位を含む第一の重鎖定常領域(CH_1)を、融合の少なくとも一つに存在させることが望ましい。免疫グロブリン重鎖の融合、望まれるならば免疫グロブリン軽鎖をコードしているDNAを、別個の発現ベクター中に挿入し、適当な宿主生物に同時形質移入する。これにより、コンストラクトに使用される三つのポリペプチド鎖の等しくない比率が最適な収率をもたらす態様において、三つのポリペプチド断片の相互の割合の調節に大きな融通性が与えられる。しかし、少なくとも二つのポリペプチド鎖の等しい比率での発現が高収率をもたらすとき、又はその比率が特に重要性を持たないときは、2または3個全てのポリペプチド鎖のためのコード化配列を一つの発現ベクターに挿入することが可能である。

20

【0230】

このアプローチ法の好適な実施態様では、二重特異性抗体は、第一の結合特異性を有する一方のアームのハイブリッド免疫グロブリン重鎖と他方のアームのハイブリッド免疫グロブリン重鎖-軽鎖対(第二の結合特異性を提供する)とからなる。二重特異性分子の半分には免疫グロブリン軽鎖がないと容易な分離法が提供されるため、この非対称的構造は、所望の二重特異性化合物を不要な免疫グロブリン鎖の組み合わせから分離することを容易にすることが分かった。このアプローチ法は、国際公報94/04690に開示されている。二重特異性抗体を産生する更なる詳細については、例えばSureshら, Methods in Enzymology, 121:210 (1986)を参照されたい。

30

米国特許第5,731,168号に記載された他のアプローチ法によれば、一对の抗体分子間の界面を操作して組換え細胞培養から回収されるヘテロダイマーのパーセントを最大にすることができる。好適な界面は抗体定常ドメインの CH_3 ドメインの少なくとも一部を含む。この方法では、第1抗体分子の界面からの一又は複数の小さいアミノ酸側鎖がより大きな側鎖(例えばチロシン又はトリプトファン)と置き換えられる。大きな側鎖と同じ又は類似のサイズの相補的「キャピティ」を、大きなアミノ酸側鎖を小さいもの(例えばアラニン又はスレオニン)と置き換えることにより第2の抗体分子の界面に作り出す。これにより、ホモダイマーのような不要の他の最終産物に対してヘテロダイマーの収量を増大させるメカニズムが提供される。

40

【0231】

二特異性抗体とは架橋抗体や「ヘテロ抱合抗体」を含む。例えば、ヘテロ抱合体の一方の抗体がアビジンと結合し、他方はビオチンと結合していても良い。このような抗体は、例えば、免疫系細胞を不要な細胞に対してターゲティングさせること(米国特許第4,676,980号)及びHIV感染の治療(国際公報91/00360、国際公報92/200373及び欧州特許第03089号)等の用途が提案されている。ヘテロ抱合抗体は適当な架橋方法によって生成できる。当技術分野においては、適切な架橋剤は周知であり、それらは複数の架橋法と共に例えば米国特許第4,676,980号などに記されている。

抗体断片から二重特異性抗体を産生する技術もまた文献に記載されている。例えば、化学結合を使用して二重特異性抗体を調製することができる。Brennanら, Science, 229:81

50

(1985) は完全な抗体をタンパク分解性に切断して $F(a b')_2$ 断片を産生する手順を記述している。これらの断片は、ジチオール錯体形成剤亜硫酸ナトリウムの存在下で還元して近接ジチオールを安定化させ、分子間ジスルヒド形成を防止する。産生された $F a b'$ 断片はついでチオニトロベンゾアート(TNB)誘導体に転換される。 $F a b'$ -TNB誘導体の一つをついでメルカプトエチルアミンでの還元により $F a b'$ -チオールに再転換し、他の $F a b'$ -TNB誘導体の等モル量と混合して二重特異性抗体を形成する。作られた二重特異性抗体は酵素の選択的固定化用の薬剤として使用することができる。

【0232】

組換え細胞培養から直接的に二重特異性抗体断片を作成し分離する様々な方法もまた記述されている。例えば、二重特異性抗体はロイシンジッパーを使用して生産された。Kostelnyら, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)。Fos及びJunタンパク質からのロイシンジッパーペプチドを遺伝子融合により二つの異なった抗体の $F a b'$ 部分に結合させられた。抗体ホモダイマーはヒンジ領域で還元されてモノマーを形成し、ついで再酸化させて抗体ヘテロダイマーを形成する。この方法はまた抗体ホモダイマーの生産に対して使用することができる。Hollingerら, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)により記述された「ダイアボディ」技術は二重特異性抗体断片を作成する別のメカニズムを提供した。断片は、同一鎖上の2つのドメイン間の対形成を可能にするのに十分に短いリンカーにより軽鎖可変ドメイン(V_L)に重鎖可変ドメイン(V_H)を結合してなる。従って、一つの断片の V_H 及び V_L ドメインは他の断片の相補的 V_L 及び V_H ドメインと強制的に対形成させられ、2つの抗原結合部位を形成する。単鎖 $F v(s F v)$ ダイマーを使用する他の二重特異性抗体断片製造方策もまた報告されている。Gruberら, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)を参照されたい。

二価より多い抗体も考えられる。例えば、三重特異性抗体を調製することができる。Tuttら *J. Immunol.* 147:60(1991)。

【0233】

IV. 抗体のコンジュゲート(結合)と他の修飾

本明細書中の方法に用いる又は製造品に内包される抗体は場合によって細胞障害性剤と結合させる。例えば国際公報2004/032828に記載のように、(タイプEインターフェロン)抗体は薬剤とコンジュゲートさせてもよい。

そのような抗体-細胞障害性剤コンジュゲートの生成に有用な化学療法剤は前述している。

また、抗体と一つ以上の小分子毒素のコンジュゲート、例えばカリケアミシン(calicheamicin)、マイタンシン(maytansine)(米国特許第5,208,020号)、トリコテン(trichothene)及びCC1065もここにおいて考慮される。本発明の一実施態様では、抗体は、一つ以上のマイタンシン(maytansine)分子(例えば、抗体分子当たり約1から約10のマイタンシン分子)と共役している。マイタンシンは、例えばMay-SH3へ還元されるMay-SS-Meへ変換され、修飾抗体(Chariら, *Cancer Research* 52:127-131(1992))と反応してマイタンシノイド(maytansinoids)-抗体コンジュゲートを生じる。

【0234】

あるいは、抗体は、一つ以上のカリケアマイシン(calicheamicin)分子を包含する。抗生物質のカリケアマイシンファミリーは、サブピコモル濃度で、二重鎖DNAの割れ目を作ることができる。使用されるであろうカリケアマイシンの構造類似体は、限定されるものではないが、 1^I 、 2^I 、 3^I 、N-アセチル 1^I 、PSAG及び 1^I (Hinmanら, *Cancer Research* 53:3336-3342(1993)及びLodeら, *Cancer Research* 58:2925-2928(1998))を含む。

使用可能な酵素活性毒及びその断片には、ジフテリアA鎖、ジフテリア毒素の非結合性活性断片、外毒素A鎖(シュードモナス・アエルギノーサ(*Pseudomonas aeruginosa*))、リシンA鎖、アプリンA鎖、モデシン(modeccin)A鎖、アルファ-サルシン(sarcin)、アレウライツ・フォルディイ(*Aleurites fordii*)プロテイン、ジアンシン(dianthin)プロテイン、フィトラッカ・アメリカーナ(*Phytolacca americana*)プロテイン(PAPI、PAPI

10

20

30

40

50

I 及び P A P - S)、モモルディカ・キャランティア(momordica charantia)インヒビター、クルシン(curcin)、クロチン、サパオナリア(sapaonaria)オフィシナリスインヒビター、ゲロニン(gelonin)、マイトゲリン(mitogellin)、レストリクトシン(restrictocin)、フェノマイシン、エノマイシン及びトリコセセス(tricothecenes)が含まれる。例えば、1993年10月28日に公開の国際公開93/21232を参照のこと。

【0235】

本発明は、更に、抗体と核酸分解性活性(例えば、リボムクレアーゼ又はDNAエンドヌクレアーゼ、例えばデオキシリボヌクレアーゼ; DNA分解酵素)を有する化合物との抗体コンジュゲートについて考慮する。

種々の放射性核種が放射性コンジュゲート抗体の生成に利用できる。具体例には $A t^{211}$ 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 $R e^{186}$ 、 $S m^{153}$ 、 $B i^{212}$ 、 P^{32} 及び $L u$ の放射線各種が含まれる。

抗体と細胞障害剤のコンジュゲートは、種々の二官能性タンパク質カップリング剤、例えばN-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオール)プロピオナート(S P D P)、スクシンイミジル1-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート、イミノチオラン(I T)、イミドエステル類の二官能性誘導体(例えばジメチルアジピミダートH C 1)、活性エステル類(例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル)、アルデヒド類(例えば、グルタルアルデヒド)、ビス-アジド化合物(例えば、ビス(p-アジドベンゾイル)ヘキサンジアミン)、ビス-ジアゾニウム誘導体(例えば、ビス-(p-ジアゾニウムベンゾイル)-エチレンジアミン)、ジイソシアネート(例えば、トリエン-2,6-ジイソシアネート)、及び二活性フッ素化合物(例えば、1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン)を使用して作製される。例えば、リシン免疫毒素は、Vitetta等、Science 238:1098(1987)に記載されているようにして調製することができる。炭素-14標識1-イソチオシアナトベンジル-3-メチルジエチレン-トリアミン五酢酸(M X - D T P A)が抗体に放射性ヌクレオチドをコンジュゲートするためのキレート剤の例である。国際公開94/11026を参照されたい。リンカーは、細胞内で細胞毒性薬剤を放出を容易にする「切断可能なリンカー」でもよい。例えば、酸性の易動性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、ジメチルリンカー又はスルフィド含有リンカー(Chari 等 Cancer Research 52: 127-131 (1992))を用いてもよい。

あるいは、抗体及び細胞障害剤を含んでなる融合タンパク質を、例えば組み換え技術又はペプチド合成で製造してもよい。

【0236】

他の実施態様では、腫瘍の事前ターゲティングに利用するために、「レセプター」(例えばストレプトアビジン)に抗体がコンジュゲートされ得、ここで、抗体-レセプターコンジュゲートを患者に投与し、続いて清澄化(clearing)剤を使用し、循環から未結合コンジュゲートを除去し、細胞障害剤(例えば放射性ヌクレオチド)にコンジュゲートする「リガンド」(例えばアビジン)を投与する。

また、本発明の抗体を、プロドラッグ(例えばペプチジル化学療法剤、国際公報81/01145を参照)を活性化抗がん剤に転化させるプロドラッグ活性化酵素にコンジュゲートさせてもよい。例えば国際公報88/07378及び米国特許第4,975,278号を参照されたい。

そのようなコンジュゲートの酵素成分には、より活性化細胞毒形態に転化するように、プロドラッグに作用し得る任意の酵素が含まれる。

【0237】

限定するものではないが、この発明の方法に有用な酵素には、ホスファート含有プロドラッグを遊離の薬剤に転化するのに有用なアルカリ性ホスファターゼ; スルファート含有プロドラッグを遊離の薬剤に転化するのに有用なアリアルスルファターゼ; 非毒性5-フルオロシトシンを抗がん剤5-フルオロウラシルに転化するのに有用なシトシンデアミナーゼ; プロテアーゼ、例えばセラチアプロテアーゼ、サーモリシン、サブチリシン、カルボキシペプチダーゼ及びカテプシン(例えば、カテプシンB及びL)で、ペプチド含有プロドラッグを遊離の薬剤に転化するのに有用なもの; D-アミノ酸置換基を含有するプロドラ

ッグの転化に有用なD-アラニルカルボキシペプチダーゼ；炭水化物切断酵素、例えばグリコシル化プロドラッグを遊離の薬剤に転化するのに有用なノイラミニダーゼ及びガラクトシダーゼ；ラクタムで誘導体化された薬剤を遊離の薬剤に転化させるのに有用なラクタマーゼ；及びペニシリンアミダーゼ、例えばそれぞれフェノキシアセチル又はフェニルアセチル基で、それらのアミン性窒素において誘導体化された薬剤を遊離の薬剤に転化するのに有用なペニシリンVアミダーゼ又はペニシリンGアミダーゼが含まれる。あるいは、「アブザイム」としてもまた公知の酵素活性を有する抗体を、遊離の活性薬剤に本発明のプロドラッグを転化させるために使用することもできる(例えば、Massey, Nature 328:457-458(1987)を参照)。抗体-アブザイムコンジュゲートは、ここで記載されているようにして、腫瘍細胞個体群にアブザイムを送達するために調製することができる。

10

【0238】

この発明の酵素は、当該分野においてよく知られている技術、例えば上で検討したヘテロ二官能性架橋試薬を使用することにより、抗体に共有的に結合させることができる。あるいは、本発明の抗体の少なくとも結合領域を本発明の酵素の少なくとも機能的に活性な部位に結合せしめてなる融合タンパク質を、当該技術においてよく知られている組換えDNA技術を使用して作成することができる(例えばNeubergerら, Nature 312:604-608(1984)参照)。

抗体の他の修飾がここで検討される。例えば、抗体は、様々な非タンパク質性(nonproteinaceous)のポリマー、例えば、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール、ポリオキシアルキレン類、又はポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのコポリマーの1つに結合させてもよい。一以上のPEG分子と結合しているFab'等の抗体断片は本発明の実施態様に特に好ましい。

20

また、ここで開示する抗体はリポソームとして製剤化してもよい。抗体を含むリポソームは、Epstein等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688 (1985); Hwang等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4030 (1980); U.S. Pat. Nos. 4,485,045及び4,544,545; 及び1997年10月23日に公開の国際公報97/38731等に記載されているような当分野において公知の方法によって調製する。循環時間が長いリポソームは、米国特許第5,013,556号に開示されている。

【0239】

特に有用なリポソームは、フォスファチジルコリン、コレステロール及びPEG-誘導体ホスファチジルエタノールアミン(PEG-PE)を含む脂質組成物を用いた逆相蒸発法によって生成することができる。所望の直径を有するリポソームを回収するために、リポソームを規定のサイズの孔のフィルターに通す。本発明の抗体のFab'断片を、ジスルフィド相互反応を介してMartin等 J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982)に記載のようにリポソームと抱合させることができる。場合によっては、化学療法剤をリポソーム内に内包させる。Gabizon等 J. National Cancer Inst. 81(19)1484 (1989)を参照。

30

ここで記載のタンパク質又はペプチド抗体のアミノ酸配列の修飾を考察する。例えば、抗体の結合親和性及び/又は他の生物学的特性が改善されることが望ましい。抗体のアミノ酸配列変異体は、適当なヌクレオチド変化を抗体核酸に導入することにより、又はペプチド合成により調製される。そのような修飾は、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基の欠失、及び/又は挿入及び/又は置換を含む。欠失、挿入、及び置換の任意の組み合わせは、最終構造物に達するまでなされるが、その最終構造物は所望の特徴を有する。また、アミノ酸変化は、グリコシル化部位の数又は位置の変化など、抗体の翻訳後過程を変更しうる。

40

【0240】

突然変異のための好ましい位置にある抗体の残基又は領域の同定のために有用な方法は、Cunningham及びWells, Science 244: 1081-1085 (1989)に記載されているように「アラニンスキャンニング突然変異誘発」と呼ばれる。ここで、標的残基の残基又は基が同定され(例えば、arg, asp, his, lys, 及びglu等の荷電残基)、中性又は負荷電アミノ酸(最も好ましくはアラニン又はポリペプチドアニリン)に置換され、アミノ酸と抗原との相

50

相互作用に影響を及ぼす。次いで置換に対する機能的感受性を示すこれらのアミノ酸の位置は、置換部位において又はそれに対して更に又は他の置換を導入することにより精密にされる。即ち、アミノ酸配列変異を導入する部位は予め決定されるが、変異自体の性質は予め決める必要はない。例えば、与えられた部位における性能を分析するために、a l a スキャンニング又はランダム突然変異誘発を標的コドン又は領域で実施し、発現された抗体変異体を所望の活性についてスクリーニングする。

【 0 2 4 1 】

アミノ酸配列挿入は、1 残基から 1 0 0 以上の残基を含むポリペプチドの長さの範囲のアミノ-及び/又はカルボキシル末端融合物、並びに一又は複数のアミノ酸残基の配列内挿入物を含む。末端挿入物の例は、N-末端メチオニル残基を持つ抗体又は細胞障害ポリペプチドに融合した抗体を含む。抗体分子の他の挿入変異体は、抗体の血清半減期を向上させる酵素又はポリペプチドの抗体のN-又はC-末端への融合物を含む。

10

他の型の変異体はアミノ酸置換変異体である。これらの変異体は、抗体分子において少なくとも一つのアミノ酸残基に異なる残基が挿入されている。抗体の置換突然変異について最も関心ある部位は高度可変領域を含むが、FR 交互変化も考慮される。保存的置換は、「好ましい置換」と題して表 1 に示す。これらの置換が生物学的活性の変化をもたらす場合、表 3 に「例示的置換」と名前を付けた又はアミノ酸の分類を参照して以下に更に記載するような、より実質的な変化を導入して、生成物をスクリーニングしてよい。

【 0 2 4 2 】

表 3

20

元の残基	例示的置換	好ましい置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; ノルロイシン	Leu
Leu (L)	ノルロイシン; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; ノルロイシン	Leu

10

20

30

【 0 2 4 3 】

抗体の生物学的性質における実質的な修飾は、(a) 置換領域のポリペプチド骨格の構造、例えばシート又は螺旋配置、(b) 標的部位の分子の電荷又は疎水性、又は(c) 側鎖の高を維持するそれらの効果において実質的に異なる置換を選択することにより達成される。アミノ酸はその側鎖の性質の類似性に応じて分類される(Biochemistry, 第2版., pp. 73-75, Worth Publishers, New York (1975)中のA. L. Lehninger) :

40

(1) 非極性 : Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M)

(2) 荷電のない極性 : Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q)

(3) 酸性 : Asp (D), Glu (E)

(4) 塩基性 : Lys (K), Arg (R), His(H)

あるいは、天然に生じる残基は共通の側鎖性質に基づいてグループに分類してもよい。

(1) 疎水性 : ノルロイシン、met、ala、val、leu、ile ;

(2) 中性の親水性 : cys、ser、thr、asn、gln ;

50

- (3) 酸性 : asp、 glu ;
- (4) 塩基性 : his、 lys、 arg ;
- (5) 鎖配向に影響する残基 : gly、 pro ;
- (6) 芳香族 : trp、 tyr、 phe。

非保存的置換は、これらの分類の一つのメンバーを他の分類に交換することを必要とするであろう。

抗体の適切な配置の維持に関与しない任意のシステイン残基は、一般にセリンで置換し、分子の酸化的安定性を向上させて異常な架橋を防止する。逆に、抗体にシステイン結合を付加して、その安定性を向上させてもよい（特にここでの抗体は抗体断片、例としてFv断片である）。

10

【 0 2 4 4 】

特に好ましい型の置換変異体は、親抗体の一又は複数の高頻度可変領域残基の置換を含む。一般的に、さらなる発展のために選択され、得られた変異体は、それらが作製された親抗体と比較して向上した生物学的特性を有している。そのような置換変異体を作製する簡便な方法は、ファージディスプレイを使用する親和性突然変異である。簡潔に言えば、幾つかの高頻度可変領域部位（例えば6 - 7部位）を突然変異させて各部位における全ての可能なアミノ酸置換を生成させる。このように生成された多価抗体は、繊維状ファージ粒子から、各粒子内に充填されたM 1 3の遺伝子I I I産物への融合物としてディスプレイされる。ファージディスプレイ変異体は、ついで、ここに開示されるようなそれらの生物学的活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングされる。修飾のための候補となる高頻度可変領域部位を同定するために、アラニンスキャンニング突然変異誘発を実施し、抗原結合に有意に寄与する高頻度可変領域残基を同定することができる。別法として、又はそれに加えて、抗原-抗体複合体の結晶構造を分析して抗体と抗原の接点を特定するのが有利である場合もある。このような接触残基及び隣接残基は、ここに述べた技術に従う置換の候補である。そのような変異体が生成されると、変異体のパネルにここに記載するようなスクリーニングを施し、一又は複数の関連アッセイにおいて優れた特性を持つ抗体を更なる開発のために選択する。

20

抗体のアミノ酸変異の他の型は、抗体の元のグリコシル化パターンを変更する。このような変更とは、抗体に見い出される一又は複数の糖鎖部分の欠失、及び/又は抗体に存在しない一又は複数のグリコシル化部位の付加等を含む。

30

【 0 2 4 5 】

ポリペプチドのグリコシル化は、典型的には、N結合又はO結合の何れかである。N結合とは、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の結合を意味する。アスパラギン-X-セリン及びアスパラギン-X-スレオニン（ここでXはプロリンを除く任意のアミノ酸）のトリペプチド配列は、アスパラギン側鎖への糖鎖部分の酵素的結合のための認識配列である。従って、ポリペプチド中にこれらのトリペプチド配列の何れかが存在すると、潜在的なグリコシル化部位が作出される。O結合グリコシル化は、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリン又はスレオニンに、糖類N-アセチルガラクトサミン、ガラクトース、又はキシロースの一つが結合することを意味するが、5-ヒドロキシプロリン又は5-ヒドロキシリジンもまた用いられる。

40

抗体へのグリコシル化部位の付加は、アミノ酸配列を、それが一又は複数の上述したトリペプチド配列（N結合グリコシル化部位のもの）を含むように変化させることによって簡便に達成される。該変化は、元の抗体の配列への一又は複数のセリン又はスレオニン残基の付加、又はこれによる置換によってもなされる（O-結合グリコシル化部位の場合）。

【 0 2 4 6 】

抗体がFc領域を含有する場合、それに接着する炭水化物を変更してもよい。例えば、抗体のFc領域に接着するフコースを欠損する成熟炭水化物構造の抗体は、米国特許公開願番号2003/0157108 (Presta, L.)に記載される。米国公開特許2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)も参照のこと。抗体のFc領域に接着した炭水化物内のN-アセチルグルコサミン (G l c N A c) を二分する抗体は、国際公報03/011878, Jean-Mai ret

50

等、及び米国特許第6,602,684号, Umana 等に参照されている。抗体の F c 領域に接着するオリゴサッカライド内の少なくとも一のガラクトース残基を有する抗体は、国際公報97/30087, Patel 等に報告される。また、抗体の F c 領域に接着する変更された炭水化物を有する抗体については、国際公報98/58964 (Raju, S.)及び国際公報99/22764 (Raju, S.)も参照のこと。

【 0 2 4 7 】

本明細書中の好適なグリコシル化変異形は F c 領域を含有し、F c 領域に接着される炭水化物構造はフコースを欠いている。このような変異形は改善された A D C C 機能を有する。場合によって、F c 領域は、更に A D C C を改善する一つ以上のアミノ酸置換、例えば F c 領域の位置 2 9 8、3 3 3 および / または 3 3 4 の置換 (E u 残基番号付け) を更に含む。「脱フコース化」または「フコース欠失」抗体に関する文献の例には以下のものを含む：米国公開番号2003/0157108；国際公報2000/61739；国際公報2001/29246；米国公開番号2003/0115614；米国公開番号2002/0164328；米国公開番号2004/0093621；米国公開番号2004/0132140；米国公開番号2004/0110704；米国公開番号2004/0110282；米国公開番号2004/0109865；国際公報2003/085119；国際公報2003/084570；国際公報2005/035586；国際公報2005/035778；Okazaki 等 J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004)；および Yamane-Ohnuki 等 Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)。脱フコース化抗体を産生する細胞株の例として、タンパク質フコース化欠失 Lec13 CHO 細胞 (Ripka 等 Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)；米国公開番号2003/0157108, Presta, L；および国際公報2004/056312, Adams 等, 特に実施例 1 1)、およびノックアウト細胞株、例として -1,6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、FUT8,-ノックアウト CHO 細胞 (Yamane-Ohnuki 等 Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)) などがある。

【 0 2 4 8 】

抗体のアミノ酸配列変異体をコードする核酸分子は、この分野で知られた種々の方法によって調製される。これらの方法は、限定するものではないが、天然源からの単離 (天然に生じるアミノ酸配列変異体の場合) 又は初期に調製された抗体の変異体又は非変異体のオリゴヌクレオチド媒介 (又は部位特異的) 突然変異誘発、P C R 突然変異誘発、及びカセット突然変異誘発による調製を含む。

エフェクター機能に関して、例えば抗体の A D C C 及び / 又は C D C を向上させるために、本発明の抗体を修飾することが望ましい。このことは、抗体の F c 領域に一又は複数のアミノ酸修飾を導入することで達成される。あるいはまたは加えて、F c 領域にシステイン残基を導入することによってこの領域での鎖間のジスルフィド結合形成が起こりうる。故に、生成されたホモ二量体抗体は内部移行能を向上および / または補体媒介性細胞障害および A D C C を増強する。Caron 等, J. Exp Med. 176:1191-1195 (1992) および Shopes, B. J. Immunol. 148:2918-2922 (1992) を参照。抗腫瘍活性が亢進されたホモ二量体抗体もまた、Wolff ら Cancer Research 53:2560-2565 (1993) に記載されているような異種性二機能性交差結合を用いて調製されうる。または、抗体を二重の F c 領域を持つように操作して、それによって補体媒介性溶解および A D C C 能を亢進した。Stevenson ら Anti-Cancer Drug Design 3:219-230 (1989) を参照。

【 0 2 4 9 】

国際公報00/42072 (Presta, L.) は、抗体がその F c 領域内にアミノ酸置換を含有する場合のヒトエフェクター細胞の存在下で改善された A D C C 機能を有する抗体を述べる。好ましくは、改善された A D C C を有する抗体は F c 領域内の位置 2 9 8、3 3 3 及び / 又は 3 3 4 に置換を有する。好ましくは、変更された F c 領域は、それらの位置のうちの 1、2 又は 3 つに置換を含有する又はそれらからなるヒト I g G 1 F c 領域である。

変更した C 1 q 結合及び / 又は C D C を有する抗体については、国際公報99/51642、米国特許第6,194,551号B1、米国特許第6,242,195号B1、米国特許第6,528,624号B1及び米国特許第6,538,124号 (Idusogie 等) に記載される。抗体は、その F c 領域のアミノ酸位置 2 7 0、3 2 2、3 2 6、3 2 7、3 2 9、3 1 3、3 3 3 及び / 又は 3 3 4 の一以上にアミノ酸置換を含有する。

抗体の血清半減期を延長するために、例として米国特許第5739277号に記載されているように抗体（特に抗体断片）内にサルベージレセプター結合エピトープを組み込む方法がある。ここで用いる、「サルベージレセプター結合エピトープ」は、IgG分子のインビボ血清半減期延長に關与するIgG分子（例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃又はIgG₄）のFc領域のエピトープを表す。また、Fc領域内に置換を有し、血清半減期が延長された抗体は国際公報00/42072(Presta, L.)に記載される。

3つ以上（好ましくは4つ）の機能的抗原結合部位を有する遺伝的に操作した抗体もまた考慮される（米国公開番号2002/0004587 A1, Miller 等）。

【0250】

V. 治療的剤形

本発明に關連して使用される抗体の治療的剤形は、所望の純度を有する抗体を選択的に薬剂的許容可能な担体、賦形剤、安定剤と混合して凍結乾燥の剤形または液状溶液の形態の貯蔵に適するものである(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))。許容可能な担体、賦形剤、又は安定化剤は、用いられる用量及び濃度で受容者に非毒性であり、リン酸、クエン酸、及び他の有機酸などのバッファー；アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド；ヘキサメトニウムクロライド；ベンズアルコニウムクロライド；ベンズエトニウムクロライド；フェノール；ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベン等のアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾールなど）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリシン等のアミノ酸；グルコース、マンノース、又はデキストリンを含む単糖類、二糖類、及び他の炭水化物EDTA等のキレート剤、スクロース、マンニトール、トレハロース又はソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）又はTWEENTM、PLURONICSTM、またはPEG等の非イオン性界面活性剤を含む。

【0251】

例示的抗タイプI抗体の剤形は米国特許第7,087,726号、同第7,741,449号、及び米国特許公開第2009/0214565号に記載されている。

凍結乾燥剤形は米国特許第6267958(Andya 等)に記載されるように、皮下的投与に適する。そのような凍結乾燥剤形は適当な希釈剤で高いタンパク質濃度に再編成されるかもしれない、また再編成された剤形はここで治療される哺乳動物に皮下注射されうる。

また、抗体又はアンタゴニストの結晶形態も考慮される。例えば米国公開番号2002/0136719A1(Shenoy 等)も参照のこと。

【0252】

また、本明細書中の製剤は、治療される特定の症状の必要に応じて、一以上の活性化化合物（第二医薬）、好ましくは互いに悪影響を及ぼさない補完的な活性を有するものを含有してもよい。例えば、それは、細胞障害性剤（例えばミトキサントロン（NOVANTRONE（登録商標））、メトトレキサート、シクロホスファミド、クロランブシルおよびアザチオプリン）、化学療法剤、免疫抑制剤、サイトカイン、サイトカインアンタゴニスト又は抗体、成長因子、ホルモン（例えばテストステロンまたはホルモン置換療法）、インテグリン、インテグリンアンタゴニスト又は抗体（例えば、LFA-1抗体、例としてGenentechから市販のエファリズマブ/RAPTIVA（登録商標）、または、4インテグリン抗体、例としてBiogenから入手可能なナタリズマブ/ANTEGREN（登録商標）、または上記に記載の他のもの）、インターフェロンクラス薬剤、例としてIFN-1a（REBIF（登録商標）およびAVONEX（登録商標））又はIFN-1b（BETASERON（登録商標））、オリゴペプチド、例としてグラチラマーアセテート（COPAXONE（登録商標））、静脈免疫グロブリン（グロブリン）、リンパ球枯渇療法（例えばミトキサントロン、シクロホスファミド、CAMPATHTM抗体、抗CD4またはク

10

20

30

40

50

ラドリピン)、非リンパ球枯渇性免疫抑制療法(例えばMMF又はシクロスポリン)、「スタチン」クラスのコレステロール低下剤、エストラジオール、狼瘡の二次性又は関連する症状(例えば、瘧性、失調症、疼痛、疲労)を治療する薬剤、TNFインヒビター、DMARD、NSAID、副腎皮質ステロイド(例えばメチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメサゾンまたはグルコルチコイド)、レボチロキシシン、サイクロスポリンA、ソマタスタチン(somatostatin)類似体、抗代謝産物、他のB細胞表面アンタゴニスト/抗体などを製剤中にさらに供給するのが望ましい。そのような他の薬剤(本明細書中で第二医薬と称する、第一医薬はタイプIインターフェロン抗体である)の種類と有効量は、例えば製剤中に存在する抗体の量、治療する狼瘡のタイプ、および被検体の臨床的パラメータに依存する。

10

【0253】

また、活性成分は、例としてコアセルベーション技術または界面重合化により調製したマイクロカプセル、例として、個々のコロイド状のドラッグデリバリーシステム(例として、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル)またはマクロエマルジョン中の、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチンマイクロカプセルおよびポリ(メチルメタサイクリン)マイクロカプセル中に含まれているかもしれない。このような技術は、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に開示されている。

持続性徐放剤が調製される。持続性徐放剤の好適な例は、抗体を含む固形疎水性ポリマーの準透過性基質を含むものであり、基質は、造形品、例としてフィルム、またはマイクロカプセルの形である。持続性徐放基質の例として、ポリエステル、ヒドロゲル(例えば、ポリ(2ヒドロキシエチル-メタクリレート)、またはポリ(ビニルアルコール))、ポリ乳酸(米国特許第3773919号)、L-グルタミン酸およびエチルL-グルタミン酸の共重合体、非分解性のエチレンビニール酢酸塩、分解性の乳酸グリコール酸共重合体、例としてLUPRON DEPOT™(乳酸-グリコール酸共重合体およびロイプロリド酢酸塩で構成された注入可能マイクロスフェア)、およびポリD-(-)-3ヒドロキシブチリン酸を含む。インビボ投与に用いる剤形は無菌でなければならない。これは滅菌濾過膜を通す濾過によって容易く達成できる。

20

【0254】

VI. 製造品

様々な製造品が発明の範囲内において考えられる。本発明の他の実施態様では、前述した狼瘡の治療に有用な物質を含有する製造品が提供される。好ましくは、製造品は、(a)容器内にタイプIインターフェロン抗体及び薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含んで成る組成物を内包する容器;および(b)被検体の狼瘡を治療するための指示を有するパッケージ挿入物を含んでなる製造品であって、該指示が、およそ0.5から4グラムの初期抗体曝露の後におよそ0.5から4グラムの第二抗体曝露を供給するために有効な抗体の被検体への投与量を示すものであり、該第二曝露は初期曝露からおよそ16から54週間までに供給されるものでなく、それぞれの抗体曝露が単回抗体用量としてないしは2又は3の複数回抗体用量として被検体に供給されるものである製造品である。

30

【0255】

パッケージ挿入物は容器上にあるないしは容器に付属するものである。適切な容器には、例えばボトル、ガラス瓶、シリンジ等が含まれる。容器はガラス又はプラスチックのような様々な材料で形成されうる。容器は狼瘡の治療に有効な組成物を収容しており、滅菌した出入口を有している(例えば、容器は皮下注射針により貫通可能なストッパーを具備する静脈溶液用のバック又はガラス瓶であってよい)。組成物中の少なくとも1つの活性剤は抗体である。ラベル又はパッケージ挿入物には、供給される抗体と任意の他の薬剤の用量と間隔に関する特定のガイダンスと共に、組成物が治療に好適な被検体の狼瘡を治療するために使用されることが示されている。更に、製造品は、製薬的に許容可能な希釈用バッファー、例えば、注入のための静菌性水(BWFI)、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー液及びデキストロース溶液を収容する第2の容器を具備してもよい。さらに製造品は、

40

50

第二の医薬を内包する第二または第三の容器を具備してもよく、この場合にタイプ I インターフェロン抗体は第一の医薬であり、製造品は第二の医薬を用いた被検体の治療についてのパッケージ挿入物上の指示書を具備する。第二の医薬の例としては、化学療法剤、免疫抑制剤、抗マラリア剤、細胞障害性剤、インテグリンアンタゴニスト、サイトカインアンタゴニスト又はホルモンなどがある。幾つかの実施態様では、第二の医薬は、化学療法剤、抗マラリア剤または免疫抑制剤であり、例えばヒドロキシクロロキン、クロロキン、キナクリン、シクロホスファミド、プレドニゾン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキセート、アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン；プレドニゾンなどの副腎皮質ステロイド（場合によっては 6-メルカプトプリンの有無にかかわらずアザチオプリン、MMF、キナクリン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、メトトレキセートと共に）；プレドニゾンなどの副腎皮質ステロイド、並びに MMF またはシクロフォスファミドを含む。さらに、製造品は、他のバッファー、希釈剤、フィルター、針及びシリンジを含む、市販及び使用者の観点から望ましい他の材料を更に含んでいてもよい。

10

【0256】

別の態様では、発明は、限定するものではないが、生物学的サンプルからの一又は複数の I R G の遺伝子発現を検出するための 바이오アッセイ分子及び遺伝子の発現を算出し、診断を提供するためにカットオフ値に対する遺伝子又はタンパク質合成の算出をスコア化するプロセッサ分子を含んでなり、カットオフ値が (1) 健常人 (又はコントロール) の I R G の発現レベルの値 $\times 1.5$ 未満又は (2) 健常人 (又はコントロール) における I R G の発現レベルの中央値に対して 2 標準偏差未満であるコンピューターシステムを含む製造品が考えられる。

20

【0257】

別の態様では、発明は皮下投与装置を含んでなる製造品であって、患者に一定用量の抗インターフェロン抗体を送達し、一定用量が約 50 mg ~ 約 2000 mg の範囲における抗インターフェロン抗体である製造品を提供する。幾つかの実施態様では、一定用量は毎週約 100 - 500 mg、隔週約 200 - 1000 mg、又は毎月約 400 - 2000 mg である。幾つかの実施態様では、一定用量は、約 150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、又は 500 mg の何れかである。幾つかの実施態様では、一定用量は、毎週約 150 mg 又は約 300 mg、隔週約 300 mg 又は約 600 mg、又は毎月約 600 mg、約 750 mg 又は約 1200 mg である。幾つかの実施態様では、装置における抗体の濃度は約 50 ~ 250 mg/mL である。別の態様では、発明は、約 50 ~ 250 mg/mL の濃度において抗インターフェロン抗体を含んでなる製造品を提供する。幾つかの実施態様では、抗インターフェロン抗体は、アミノ酸配列 R A S Q S V S T S S Y S Y M H (配列番号：1) を含んでなる H V R - L 1、アミノ酸配列 Y A S N L E S (配列番号：2) を含んでなる H V R - L 2、及びアミノ酸配列 Q H S W G I P R T F (配列番号：3) を含んでなる H V R - L 3 を含んでなる軽鎖；及び/又はアミノ酸配列 G Y T F T E Y I I H (配列番号：4) を含んでなる H V R - H 1、アミノ酸配列 S I N P D Y D I T N Y N Q R F K G (配列番号：5) を含んでなる H V R - H 2、及びアミノ酸配列 W I S D F F D Y (配列番号：6) を含んでなる H V R - H 3 を含んでなる重鎖を含む。幾つかの実施態様では、抗体は、配列番号：7 のアミノ酸配列に少なくとも 95% の配列同一性の重鎖可変領域配列；及び/又は配列番号：8 のアミノ酸配列に少なくとも 95% の配列同一性の軽鎖可変領域配列を含む。幾つかの実施態様では、抗体は配列番号：7 のアミノ酸配列を含んでなる重鎖可変領域；及び/又は配列番号：8 のアミノ酸配列を含んでなる軽鎖可変領域を含む。幾つかの実施態様では、抗体は C A S 登録番号 948570-30-7 を有するロントリズマブである。幾つかの実施態様では、皮下投与装置はプレ充填シリンジ、自動注射器、又は大容量注入装置である。例えば、大容量の液剤の皮下投与が可能な頓用注入装置である、R o c h e の M y D o s e 製品が、投与装置として使用されうる。

30

40

【0258】

V I I . 例示的な実施態様

50

1. 患者における自己免疫性疾患を治療する方法であって、患者に有効量のインターフェロン阻害剤を投与することを含んでなり、患者が自己免疫性疾患であると診断されており、ISM¹⁰であると決定されているか又はISM¹⁰であることに基づいて治療に選択されている方法。

2. ISM¹⁰が患者からのサンプル中における一又は複数のインターフェロン応答遺伝子(IRG)のmRNA発現レベルを測定することによって決定される実施態様1に記載の方法。

3. サンプル中におけるmRNA発現レベルがRT-PCRによって決定される実施態様2に記載の方法。

4. 一又は複数のIRGのmRNA発現レベルがハウスキーピング遺伝子(例えばtransferring受容体(TFRC)、リボソームタンパク質L19、グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素(GAPDH)等)のmRNA発現レベルに対して正規化される実施態様2又は3に記載の方法。

5. サンプルが血液サンプルである実施態様2-4の何れか一項に記載の方法。

6. CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAM9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1、IFI27、SIGLEC1、DNAPT6、USP18、IF16、HSXIAPAF1、及びLAMP3から成る群から選択される一又は複数のIRG(表Aに挙げる一つの、組合せの又は全てのIRG)のmRNA発現レベルが決定される実施態様2-5の何れか一項に記載の方法。

7. CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAM9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1、IFI27、SIGLEC1、DNAPT6、USP18、IF16、HSXIAPAF1、及びLAMP3から成る群から選択される一又は複数のIRGのmRNA発現レベルがトランスフェリン受容体(TFRC)のmRNA発現レベルに対して正規化される実施態様6に記載の方法。

8. CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAM9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、及びZBP1から成る群から選択される一又は複数のIRG(24-遺伝子ISMシグナチャの一つ、組合せ又は全てのIRG)のmRNA発現レベルが決定される実施態様2-5の何れか一項に記載の方法。

9. CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAM9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1から成る群から選択される一又は複数のIRGのmRNA発現レベルがトランスフェリン受容体(TFRC)のmRNA発現レベルに対して正規化される実施態様8に記載の方法。

10. EPSTI1、HERC5及び/又はTYK1(CMPK2)のmRNA発現レベルが決定される実施態様2-5の何れか一項に記載の方法。

11. EPSTI1、HERC5及び/又はTYK1(CMPK2)のmRNA発現レベルがトランスフェリン受容体(TFRC)のmRNA発現レベルに対して正規化される実施態様10に記載の方法。

12. 患者における自己免疫性疾患を治療する方法であって、患者に有効量のインターフェロン阻害剤を投与することを含んでなり、患者が自己免疫性疾患であると診断されており、イムノアッセイによって測定される200IU以下である治療前抗二本鎖DNA抗体力価(抗dsDNA)を有すると決定されているか又はイムノアッセイによって測定される200IU以下である治療前抗二本鎖DNA抗体力価(抗dsDNA)を有することに

10

20

30

40

50

基づいて治療に選択されている方法。

13．イムノアッセイがELISAである実施態様12に記載の方法。

14．患者が200IU以下である抗dsDNA力価を有し、ISM^{hi}である実施態様12又は13に記載の方法。

15．ISM^{hi}が患者からのサンプル中における一又は複数のIRGのmRNA発現レベルを測定することによって決定される実施態様14に記載の方法。

16．mRNA発現レベルがRT-PCRによって決定される実施態様15に記載の方法

17．一又は複数のIRGのmRNA発現レベルがハウスキーピング遺伝子（例えばtransferring受容体(TFRC)、リボソームタンパク質L19、グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素(GAPDH)等)のmRNA発現レベルに対して正規化される実施態様15又は16に記載の方法。

18．サンプルが血液サンプルである実施態様15-17の何れか一項に記載の方法。

19．CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAM9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1、IFI27、SIGLEC1、DNAPTP6、USP18、IF16、HSXIAPAF1、及びLAMP3から成る群から選択される一又は複数のIRG(表Aに挙げる一つの、組合せの又は全てのIRG)のmRNA発現レベルが決定される実施態様15-18の何れか一項に記載の方法。

20．CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAM9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1、IFI27、SIGLEC1、DNAPTP6、USP18、IF16、HSXIAPAF1、及びLAMP3から成る群から選択される一又は複数のIRGのmRNA発現レベルがトランスフェリン受容体(TFRC)のmRNA発現レベルに対して正規化される実施態様19に記載の方法。

21．CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAM9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、及びZBP1から成る群から選択される一又は複数のIRG(24-遺伝子ISMシグナチャの一つ、組合せ又は全てのIRG)のmRNA発現レベルが決定される実施態様15-18の何れか一項に記載の方法。

22．CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAM9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1から成る群から選択される一又は複数のIRGのmRNA発現レベルがトランスフェリン受容体(TFRC)のmRNA発現レベルに対して正規化される実施態様21に記載の方法。

23．EPSTI1、HERC5及び/又はTYK1(CMPK2)のmRNA発現レベルが決定される実施態様15-18の何れか一項に記載の方法。

24．EPSTI1、HERC5及び/又はTYK1(CMPK2)のmRNA発現レベルがTFRCに対して正規化される実施態様23に記載の方法。

25．自己免疫性疾患がループス、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、インスリン依存性糖尿病(IDDM)、多発性硬化症(MS)、筋炎、皮膚筋炎、血管炎、粥状動脈硬化、強直性脊椎炎、及びシェーグレン症候群から成る群から選択される実施態様1-24の何れか一項に記載の方法。

26．患者が全身性エリテマトーデス(SLE)を有する実施態様25に記載の方法。

27．患者が中程度~重度の活性ループスを有する実施態様25に記載の方法。

28．患者が中程度~重度の活性SLEを有する実施態様25に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 29．患者がループス腎炎を有する実施態様25に記載の方法。
- 30．患者がクラスIII-Vループス腎炎を有し、ISM¹°である実施態様1-13の何れか一項に記載の方法。
- 31．患者が小児科ループスを有する実施態様25に記載の方法。
- 32．インターフェロン阻害剤が抗インターフェロンタイプI抗体である実施態様1-31の何れか一項に記載の方法。
- 33．抗体がインターフェロン_α、インターフェロン_β、インターフェロン_γ、インターフェロン_δ、及びその組合せから成る群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する実施態様32に記載の方法。
- 34．抗体がインターフェロン_αに特異的に結合する実施態様32に記載の方法。 10
- 35．抗体が少なくともIFN_αサブタイプ1、2、4、5、8、10及び21に結合する実施態様34に記載の方法。
- 36．抗体がアミノ酸配列RASQSVSTSSYSYMH(配列番号:1)を含んでなるHVR-L1、アミノ酸配列YASNLES(配列番号:2)を含んでなるHVR-L2、及びアミノ酸配列QHSWGIPRTF(配列番号:3)を含んでなるHVR-L3を含んでなる軽鎖;及び/又はアミノ酸配列GYTFTEYIIH(配列番号:4)を含んでなるHVR-H1、アミノ酸配列SINPDYDITNYNQRFKG(配列番号:5)を含んでなるHVR-H2、及びアミノ酸配列WISDFFDY(配列番号:6)を含んでなるHVR-H3を含んでなる重鎖を含む実施態様34に記載の方法。
- 37．抗体が配列番号:7のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の重鎖可変領域配列;及び/又は配列番号:8のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の軽鎖可変領域配列を含む実施態様34に記載の方法。 20
- 38．抗体が配列番号:7のアミノ酸配列を含んでなる重鎖可変領域;及び配列番号:8のアミノ酸配列を含んでなる軽鎖可変領域を含む実施態様34に記載の方法。
- 39．抗体がCAS登録番号948570-30-7を有するロンタリズマブである実施態様34に記載の方法。
- 40．抗体が静脈内に投与される実施態様32-39の何れか一項に記載の方法。
- 41．抗体が皮下に投与される実施態様32-39の何れか一項に記載の方法。
- 42．抗体が100~2000mgのフラット用量で投与される実施態様32-39の何れか一項に記載の方法。 30
- 43．抗体が毎週100-500mg、隔週200-1000mg、又は毎月400-2000mgのフラット用量で投与される実施態様42に記載の方法。
- 44．抗体が毎週150mg又は300mg、隔週300mg又は600mg、又は毎月600mg、750mg又は1200mgのフラット投与で投与される実施態様42又は43に記載の方法。
- 45．抗体の投与が次:(1)ループス紅斑の数及び/又は重症度の低減、(2)ループス紅斑の防止、(3)ループス腎炎紅斑における低減、(4)ループス腎炎紅斑の防止、(5)ループス腎炎における寛解の誘導、(6)ループス腎炎寛解の維持、(7)小児科ループス紅斑の数及び/又は重症度の低減、(8)小児科ループス紅斑の防止、(9)小児科ループス腎炎紅斑の低減、(10)小児科ループス腎炎紅斑の防止、(11)小児科ループス腎炎の寛解の誘導、及び(12)小児科ループス腎炎寛解の維持の一又は複数において有効である実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。 40
- 46．抗体の投与が患者における抗dsDNA抗体力価の低下に有効である実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。
- 47．抗体の投与が患者における紅斑の低減に有効である実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。
- 48．前記紅斑が中程度~重度である実施態様47に記載の方法。
- 49．抗体の投与が患者におけるSelena紅斑Index(SFI)スコア又はSelena紅斑Index-Revised(SFI-R)スコアの低減に有効である実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。 50

50．抗体の投与が全ての治療前BILAGA及びBドメインの低下に有効である実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。

51．患者が抗体の投与後に新しいBILAGA臓器ドメインスコアを持たないか、一以下の新しいBILAGB臓器ドメインスコアを有する実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。

52．抗体の投与が、SELENA-SLEDAIスコアを患者の治療前スコアから少なくとも4ポイント低下させるのに有効である実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。

53．患者が抗体の投与後に、PhysicianGlobalAssessment(PGA)において治療前スコアから0.3ポイント以下の増加を有する実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。

10

54．前記患者が、次の評価ツール：SRI、BILAG、SELENA-SLEDAI、又はPhysicianGlobalAssessment(PGA)の何れか一つによって測定される、治療より前の中程度又は重度の疾患活動性を伴うこれらの臓器系の疾患活動性における治療後の低下を有する実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。

55．患者が抗体の投与に対してSRI-4、SRI-5、SRI-6、又はSRI-7応答を有する実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。

56．患者に第二医薬を投与することを更に含んでなる実施態様1-55の何れか一項に記載の方法。

57．第二医薬が副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症性薬物(NSAID)、免疫抑制剤、抗マラリア剤、スタチン、及びその組合せから成る群から選択される実施態様56に記載の方法。

20

58．第二医薬がループスのケアのスタンダードである実施態様56に記載の方法。

59．抗体の投与が、前記抗体の前記投与より前に副腎皮質ステロイドを摂取している患者における副腎皮質ステロイド回避(CS)をもたらす実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。

60．抗体の投与がステロイド及び/又は免疫抑制剤レジメンによる治療の必要性の低下をもたらす実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。

61．患者が抗体の投与後に、彼らの副腎皮質ステロイド投与を10mg/日のプレドニゾン等価物に漸減させている実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。

30

62．抗体の投与が抗体の投与の約24～約52週間後に少なくとも50%の副腎皮質ステロイド使用の低減をもたらす実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。

63．抗体の投与が、次：SELENASLEDAIスコア及び/又はPhysiciansGlobalAssessmentによって測定される中程度及び/又は重度の紅斑の増加の低減；有意に遅延された重度の紅斑までの時間；腫大した又は圧痛のある関節の数の低減；及び一つのBILAGA(重度)臓器紅斑又は二以上のBILAGB(中程度)臓器紅斑のリスクの有意な低減の一又は複数をもたらす実施態様32-44の何れか一項に記載の方法。

64．インターフェロン阻害剤の投与を含んでなる、必要としているISM¹。ループス患者の治療のための治療レジメン。

40

65．患者がSLE又はループス腎炎を有する実施態様64に記載のレジメン。

66．インターフェロン阻害剤が抗IFN抗体である実施態様64又は65に記載のレジメン。

67．抗体が100-2000mgのフラット用量で投与される実施態様66に記載のレジメン。

68．抗体が毎週100-500mg、隔週200-1000mg、又は毎月400-2000mgのフラット用量で投与される実施態様66に記載のレジメン。

69．抗体が毎週150mg又は300mg、隔週300mg又は600mg、又は毎月600mg、750mg又は1200mgのフラット用量で投与される実施態様66に記載のレジメン。

50

70．抗体が静脈内に又は皮下に投与される実施態様66-69の何れか一項に記載のレジメン。

71．抗体がアミノ酸配列RASQSVSTSSYSYMH（配列番号：1）を含んでなるHVR-L1、アミノ酸配列YASNLES（配列番号：2）を含んでなるHVR-L2、及びアミノ酸配列QHSWGIPRTF（配列番号：3）を含んでなるHVR-L3を含んでなる軽鎖；及び/又はアミノ酸配列GYTFTEYIIH（配列番号：4）を含んでなるHVR-H1、アミノ酸配列SINPDYDITNYNQRFKG（配列番号：5）を含んでなるHVR-H2、及びをアミノ酸配列WISDFFDY（配列番号：6）含んでなるHVR-H3を含んでなる重鎖を含む実施態様66-70の何れか一項に記載のレジメン。

10

72．抗体が配列番号：7のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の重鎖可変領域配列；及び/又は配列番号：8のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の軽鎖可変領域配列を含む実施態様66-70の何れか一項に記載のレジメン。

73．抗体が配列番号：7のアミノ酸配列を含んでなる重鎖可変領域；及び配列番号：8のアミノ酸配列を含んでなる軽鎖可変領域を含む実施態様66-70の何れか一項に記載のレジメン。

74．抗体がCAS登録番号948570-30-7を有するロンタリズマブである実施態様66-70の何れか一項に記載のレジメン。

75．インターフェロン阻害剤治療から利益を受けうるループス患者を同定する方法であって、患者からのサンプル中におけるIRGステータスを決定することを含んでなり、ISM^{1°}である患者がインターフェロン阻害剤治療から利益を受けうる患者として同定される方法。

20

76．インターフェロン阻害剤治療から利益を受けうるループス患者を同定する方法であって、患者からのサンプル中におけるIRGステータスの決定及び患者のIRGステータスに関するレポートの提供を含んでなり、レポートが患者がISM^{1°}又はISM^{hi}であることを示す方法。

77．レポートが、患者がISM^{1°}である場合、患者がインターフェロン阻害剤治療から利益を受けうることを更に示す実施態様76に記載の方法。

78．インターフェロン阻害剤治療に対するループス患者の応答を予測する方法であって、患者からのサンプル中におけるIRGステータスを決定することを含んでなり、ISM^{1°}である患者がインターフェロン阻害剤治療に応答しそうである患者として同定される方法。

30

79．IRG発現レベルが健常人又はコントロールの同じIRGの発現レベルの平均値×1.5、1.4、1.3、1.2、又は1.1未満である場合、患者がISM^{1°}として考えられる実施態様75-78の何れか一項に記載の方法。

80．IRG発現レベルが健常人又はコントロールの同じIRGの発現レベルの平均値に対して2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、又は1.1標準偏差未満である場合、患者がISM^{1°}として考えられる実施態様75-78の何れか一項に記載の方法。

81．インターフェロン阻害剤治療に対するループス患者の応答性を予測する方法であって、患者からのサンプル中におけるIRGの発現レベルの決定及び健常人又は健常人における同じIRGの発現レベルの平均値に対する患者のIRG発現レベルの比較を含んでなり、患者のIRG発現レベルが（1）健常人又はコントロールの同じIRGの発現レベルの平均値×1.5、1.4、1.3、1.2、又は1.1未満又は（2）健常人又はコントロールにおける同じIRGの発現レベルの平均値に対して2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、又は1.1標準偏差未満である場合に、患者がインターフェロン阻害剤治療に応答しそうである患者として同定される方法。

40

82．ISM^{1°}又はIRG発現レベルが患者からのサンプル中における一又は複数のインターフェロン応答遺伝子（IRG）のmRNA発現レベルを測定することによって決定される実施態様75-81の何れか一項に記載の方法。

50

83．サンプル中における一又は複数のIRGのmRNA発現レベルがRT-PCRによって測定される実施態様82に記載の方法。

84．一又は複数のIRGのmRNA発現レベルがハウスキーピング遺伝子（例えばtransferring受容体(TFRC)、リボソームタンパク質L19、グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素(GAPDH)等)のmRNA発現レベルに対して正規化される実施態様82又は83に記載の方法。

85．サンプルが血液サンプルである実施態様75-84の何れか一項に記載の方法。

86．CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1、IFI27、SIGLEC1、DNAPTP6、USP18、IF16、HSXIAPAF1、及びLAMP3から成る群から選択される一又は複数のIRG(表Aに挙げる一つの、組合せの又は全てのIRG)のmRNA発現レベルが決定される実施態様75-85の何れか一項に記載の方法。

10

87．CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1、IFI27、SIGLEC1、DNAPTP6、USP18、IF16、HSXIAPAF1、及びLAMP3から成る群から選択される一又は複数のIRGのmRNA発現レベルがトランスフェリン受容体(TFRC)のmRNA発現レベルに対して正規化される実施態様86に記載の方法。

20

88．CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、及びZBP1から成る群から選択される一又は複数のIRG(24-遺伝子ISMシグナチャの一つ、組合せ又は全てのIRG)のmRNA発現レベルが決定される実施態様75-85の何れか一項に記載の方法。

89．CHMP5、CIG5、EPSTI1、G1P2、HERC5、IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT4、IFIT5、IRF7、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、PARP9、RIG1、RIGE、SAMD9L、SP110、TYK1(CMPK2)、XIAP、ZBP1から成る群から選択される一又は複数のIRGのmRNA発現レベルがトランスフェリン受容体(TFRC)のmRNA発現レベルに対して正規化される実施態様88に記載の方法。

30

90．EPSTI1、HERC5及び/又はTYK1(CMPK2)のmRNA発現レベルが決定される実施態様75-85の何れか一項に記載の方法。

91．EPSTI1、HERC5及び/又はTYK1(CMPK2)のmRNA発現レベルがトランスフェリン受容体(TFRC)のmRNA発現レベルに対して正規化される実施態様90に記載の方法。

92．インターフェロン阻害剤治療から利益を受けうるループス患者を同定する方法であって、患者からのサンプル中における抗dsDNA抗体ステータスを決定することを含んでなり、イムノアッセイで測定される200IU以下である抗dsDNA抗体力価を有する患者が、インターフェロン阻害剤治療から利益を受けうる患者として同定される方法。

40

93．インターフェロン阻害剤治療から利益を受けうるループス患者を同定する方法であって、患者からのサンプル中における抗dsDNA抗体ステータスを決定すること、及び抗dsDNA抗体力価がイムノアッセイで測定される200IU以下である場合に患者がインターフェロン阻害剤治療から利益を受けうることを示すレポートを提供することを含んでなる方法。

94．インターフェロン阻害剤治療に対するループス患者の応答性を予測する方法であって、患者からのサンプル中における抗dsDNA抗体ステータスを決定することを含んでなり、イムノアッセイで測定される200IU以下である抗dsDNA抗体力価を有する

50

患者が、インターフェロン阻害剤治療に应答しそうである患者として同定される方法。

95. イムノアッセイがELISAである実施態様92-94の何れか一項に記載の方法。

96. ループス患者における紅斑の可能性を予測する方法であって、患者のIRGステータスを決定することを含んでなり、IRGの発現レベルの有意な増加が、患者が次の3-5週間に紅斑を有しそうであることを示す方法。

97. IRGがEPSTI1、HERC5、TYK1(CMPK2)、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、及びその組合せから成る群から選択される実施態様96に記載の方法。

98. 紅斑がSELENA-SLEDAI紅斑Index(SFI)及び/又はSFI-Revisedによって決定される実施態様96に記載の方法。 10

99. 紅斑がSELENA-SLEDAI紅斑Index(SFI)及び/又はSFI-Revisedに基づいて軽度、中程度又は重度である実施態様96に記載の方法。

100. インターフェロン阻害剤が抗インターフェロンタイプI抗体である実施態様75-95の何れか一項に記載の方法。

101. 抗体がインターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、及びその組合せから成る群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する実施態様100に記載の方法。

102. 抗体がインターフェロンに特異的に結合する実施態様100に記載の方法。

103. 抗体が少なくともIFNサブタイプ1、2、4、5、8、10及び21に結合する実施態様100に記載の方法。 20

104. 抗体が、アミノ酸配列RASQSVSTSSYSYMH(配列番号:1)を含んでなるHVR-L1、アミノ酸配列YASNLES(配列番号:2)を含んでなるHVR-L2、及びアミノ酸配列QHSWGIPRTF(配列番号:3)を含んでなるHVR-L3を含んでなる軽鎖;及び/又はアミノ酸配列GYTFTEYIIH(配列番号:4)を含んでなるHVR-H1、アミノ酸配列SINPDYDITNYNQRFKG(配列番号:5)を含んでなるHVR-H2、及びアミノ酸配列WISDFFDY(配列番号:6)を含んでなるHVR-Hを含んでなる重鎖を含む実施態様102に記載の方法。

105. 抗体が配列番号:7のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の重鎖可変領域配列;及び/又は配列番号:8のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の軽鎖可変領域配列を含む実施態様102に記載の方法。 30

106. 抗体が配列番号:7のアミノ酸配列を含んでなる重鎖可変領域;及び配列番号:8のアミノ酸配列を含んでなる軽鎖可変領域を含む実施態様102に記載の方法。

107. 抗体がCAS登録番号948570-30-7を有するロンタリズマブである実施態様102に記載の方法。

108. 皮下投与装置を含んでなる製造品であって、患者にフラット用量の抗インターフェロン抗体を送達し、フラット用量が50mg~2000mgの抗インターフェロン抗体の範囲である製造品。

109. フラット用量が毎週100-500mg、隔週200-1000mg、又は毎月400-2000mgである実施態様108に記載の製造品。 40

110. フラット用量が毎週150mg又は300mg、隔週300mg又は600mg、又は毎月600mg、750mg又は1200mgである実施態様108に記載の製造品。

111. 装置における抗体の濃度が約50~250mg/mLである実施態様108に記載の製造品。

112. 約50~250mg/mLの濃度において抗インターフェロン抗体を含んでなる製造品。

113. 抗体が、アミノ酸配列RASQSVSTSSYSYMH(配列番号:1)を含んでなるHVR-L1、アミノ酸配列YASNLES(配列番号:2)を含んでなるHVR-L2、及びアミノ酸配列QHSWGIPRTF(配列番号:3)を含んでなるHVR-L 50

3を含んでなる軽鎖；及び／又はアミノ酸配列GYTFTEYIIH（配列番号：4）を含んでなるHVR-H1、アミノ酸配列SINPDYDITNYNQRFKG（配列番号：5）を含んでなるHVR-H2、及びアミノ酸配列WISDFFDY（配列番号：6）を含んでなるHVR-H3を含んでなる重鎖を含む実施態様108-112の何れか一項に記載の製造品。

114．抗体が配列番号：7のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の重鎖可変領域配列；及び／又は配列番号：8のアミノ酸配列に少なくとも95%配列同一性の軽鎖可変領域配列を含む実施態様108-112の何れか一項に記載の製造品。

115．抗体が配列番号：7のアミノ酸配列を含んでなる重鎖可変領域；及び配列番号：8のアミノ酸配列を含んでなる軽鎖可変領域を含む実施態様108-112の何れか一項に記載の製造品。

10

116．抗体がCAS登録番号948570-30-7を有するロントリズマブである実施態様108-112の何れか一項に記載の製造品。

117．皮下投与装置がプレ充填シリンジ、自動注射装置又は大容量注入装置である実施態様108に記載の製造品。

118．生物学的サンプルから一又は複数のIRGの遺伝子発現を検出するバイオアッセイ分子、及び遺伝子の発現を算出し、診断を提供するためにカットオフ値に対して遺伝子の算出をスコア化するプロセッサ分子を含んでなるコンピュータ化システムを含んでなる製造品であって、カットオフ値が（1）健常人又はコントロールのIRGの発現レベルの値×1.5、1.4、1.3、1.2、又は1.1未満又は（2）健常人又はコントロールにおけるIRGの発現レベルの中央値に対して2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、又は1.1標準偏差未満である製造品。

20

119．バイオアッセイ分子がcobas z480 analyzerである実施態様118に記載の製造品。

120．インターフェロン阻害剤治療から利益を受けうる自己免疫性患者を同定するキットであって、自己免疫性患者から血液サンプルを採取するためのバイアル、及び自己免疫性患者がISM¹°であるかを決定するための説明を含んでなるキット。

121．EPSTI1、HERC5、TYK1（CMPK2）、IFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、及びOAS3から成る群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルが、自己免疫性患者がISM¹°であるかを決定するために使用される実施態様120に記載のキット。

30

122．自己免疫性疾患がループスである実施態様121に記載のキット。

123．インターフェロン阻害剤が抗インターフェロン抗体である実施態様120に記載のキット。

124．約50～約250mg/mLの量の抗インターフェロン抗体、約50～約200mMの量のアルギニン-HCl、約5～約100mMの量のヒスチジン、約0.01～約0.1%の量のポリソルベートを含んでなる安定性液体組成物であって、約5.5～約7.0のpHを有する組成物。

125．患者におけるループスを治療する方法であって、ループスと診断された患者に有効量のインターフェロンタイプI抗体を投与することを含んでなり、患者がENA-である方法。

40

126．抗体が、インターフェロン；インターフェロン；インターフェロン；インターフェロン；及びその組合せから成る群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する実施態様125に記載の方法。

127．抗体がインターフェロンに特異的に結合する実施態様125に記載の方法。

128．抗体がロントリズマブである実施態様127に記載の方法。

129．患者のENASステータスが患者からのサンプル中における自己抗体を検出することによって決定され、自己抗体が抗Ro、抗La、抗SM、抗RNP、及びその組合せから成る群から選択される実施態様125に記載の方法。

130．サンプルが全血、血液由来細胞、血漿、血清、及びその組合せから成る群から選

50

扱われる実施態様 1 2 9 に記載の方法。

1 3 1 . 抗体が静脈内に投与される実施態様 1 2 5 に記載の方法。

1 3 2 . ループスが全身性エリテマトーデスである実施態様 1 2 5 に記載の方法。

1 3 3 . 患者が、健常個人の I S M 以上であるベースラインインターフェロンシグナチャメトリック (I S M) を有する実施態様 1 2 5 に記載の方法。

1 3 4 . 患者が抗体の投与後に、患者のベースライン I S M と比較して低い I S M を有する実施態様 1 2 5 に記載の方法。

1 3 5 . I S M が、 C M P K 2、 E P S T 1、 H E R C 5、及びその組合せから成る群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される実施態様 1 3 3 又は 1 3 4 に記載の方法。

1 3 6 . I S M が、 I F I 2 7、 I F I 4 4、 I F I T 1、 M X 1、 O A S 1、 O A S 2、 O A S 3、及びその組合せから成る群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される実施態様 1 3 3 又は 1 3 4 に記載の方法。

1 3 7 . 被験体に第二医薬を投与することを更に含んでなる実施態様 1 2 5 に記載の方法。

1 3 8 . 第二医薬が副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症性薬物 (N S A I D)、抗マラリア剤、スタチン、及びその組合せから成る群から選択される実施態様 1 3 7 に記載の方法。

1 3 9 . インターフェロンタイプ I 抗体による治療から利益を受けうるループス患者を同定する方法であって、患者の E N A ステータスを決定することを含んでなり、 E N A - の E N A ステータスを有すると決定された患者がインターフェロンタイプ I 抗体による治療から利益を受けうる患者として同定される方法。

1 4 0 . ループスの治療の治療効果を最適化する方法であって、ループス患者の E N A ステータスを決定することを含んでなり、 E N A - の E N A ステータスを有すると決定された患者がインターフェロンタイプ I 抗体による治療からの利益の可能性の増大を有する方法。

1 4 1 . インターフェロンタイプ I 抗体による治療に対するループス患者の応答性を予測する方法であって、患者の E N A ステータスを決定することを含んでなり、 E N A - の E N A ステータスを有すると決定された患者がインターフェロンタイプ I 抗体による治療に応答しそうである患者として同定される方法。

1 4 2 . ループス患者がインターフェロンタイプ I 抗体による治療から利益を受けよう可能性を決定する方法であって、患者の E N A ステータスを決定することを含んでなり、 E N A - の E N A ステータスを有すると決定された患者がインターフェロンタイプ I 抗体による治療に応答しそうである患者として同定される方法。

1 4 3 . E N A ステータスが患者からのサンプル中における自己抗体を検出することによって決定され、自己抗体が抗 R o、抗 L a、抗 S M、抗 R N P、及びその組合せから成る群から選択される実施態様 1 3 9 - 1 4 2 の何れか一項に記載の方法。

1 4 4 . サンプルが全血、血液由来細胞、血漿、血清、及びその組合せから成る群から選択される実施態様 1 3 9 - 1 4 2 の何れか一項に記載の方法。

1 4 5 . ループスが全身性エリテマトーデスである実施態様 1 3 9 - 1 4 2 の何れか一項に記載の方法。

1 4 6 . 患者に有効量のインターフェロンタイプ I 抗体を投与することを更に含んでなる実施態様 1 3 9 - 1 4 2 の何れか一項に記載の方法。

1 4 7 . 抗体が静脈内に投与される実施態様 1 4 6 に記載の方法。

1 4 8 . 抗体がインターフェロン に特異的に結合する実施態様 1 4 6 に記載の方法。

1 4 9 . 抗体がロンタリズマブである実施態様 1 4 8 に記載の方法。

1 5 0 . 抗体が少なくとも 2 4 週間投与される実施態様 1 4 6 に記載の方法。

1 5 1 . 患者が、健常個人の I S M 以上であるベースラインインターフェロンシグナチャメトリック (I S M) を有する実施態様 1 3 9 - 1 4 2 の何れか一項に記載の方法。

1 5 2 . 患者が抗体の投与後に、患者のベースライン I S M と比較して低い I S M を有す

10

20

30

40

50

る実施態様 139 - 142 の何れか一項に記載の方法。

153 . I S M が、C M P K 2、E P S T 1、H E R C 5、及びその組合せから成る群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される実施態様 151 又は 152 に記載の方法。

154 . I S M が、I F I 2 7、I F I 4 4、I F I T 1、M X 1、O A S 1、O A S 2、O A S 3、及びその組合せから成る群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される実施態様 151 又は 152 に記載の方法。

155 . 被験体に第二医薬を投与することを更に含んでなる実施態様 146 に記載の方法。

156 . 第二医薬が副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症性薬物 (N S A I D)、抗マラリア剤、スタチン、及びその組合せから成る群から選択される実施態様 155 に記載の方法。

157 . 患者におけるループスを治療する方法であって、ループスと診断された患者に有効量のインターフェロンタイプ I 抗体を投与することを含んでなり、患者が健常個人の I S M 以上のベースラインインターフェロンシグナチャメトリック (I S M) を有する方法。幾つかの実施態様では、I S M は、患者からのサンプル (例えば血液サンプル) における一又は複数の I R G の m R N A 発現レベルを測定することによって決定されている。

158 . 患者におけるループスを治療する方法であって、ループスと診断された患者に有効量のインターフェロンタイプ I 抗体を投与することを含んでなり、患者が抗体の投与後に、患者のベースライン I S M と比較して低い I S M を有する方法。幾つかの実施態様では、I S M は、患者からのサンプル (例えば血液サンプル) における一又は複数の I R G の m R N A 発現レベルを測定することによって決定される。

159 . 抗体がインターフェロン ; インターフェロン ; インターフェロン ; インターフェロン ; 及びその組合せから成る群から選択されるインターフェロンに特異的に結合する実施態様 157 又は 158 に記載の方法。

160 . 抗体がインターフェロン に特異的に結合する実施態様 157 又は 158 に記載の方法。

161 . 抗体がロンタリズマブである実施態様 160 に記載の方法。

162 . I S M が、C M P K 2、E P S T 1、H E R C 5、及びその組合せから成る群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される実施態様 157 又は 158 に記載の方法。

163 . I S M が、I F I 2 7、I F I 4 4、I F I T 1、M X 1、O A S 1、O A S 2、O A S 3、及びその組合せから成る群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される実施態様 157 又は 158 に記載の方法。

164 . 抗体が静脈内に投与される実施態様 157 又は 158 に記載の方法。

165 . ループスが全身性エリテマトーデスである実施態様 157 又は 158 に記載の方法。

166 . 被験体に第二医薬を投与することを更に含んでなる実施態様 157 又は 158 に記載の方法。

167 . 第二医薬が副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症性薬物 (N S A I D)、抗マラリア剤、スタチン、及びその組合せから成る群から選択される実施態様 166 に記載の方法。

168 . インターフェロンタイプ I 抗体による治療から利益を受けうるループス患者を同定する方法であって、患者のベースライン I S M ステータスを決定することを含んでなり、健常個人の I S M 以上のベースライン I S M を有する患者がインターフェロンタイプ I 抗体による治療から利益を受けうる患者として同定される方法。

169 . ループスの治療の治療効果を最適化する方法であって、患者のベースライン I S M ステータスを決定することを含んでなり、健常個人の I S M 以上のベースライン I S M を有する患者がインターフェロンタイプ I 抗体による治療からの利益の可能性の増大を有する方法。

10

20

30

40

50

170．インターフェロントイプI抗体による治療に対するループス患者の応答性を予測する方法であって、患者のISMステータスを決定することを含んでなり、健常個人のISM以上のISMを有する患者がインターフェロントイプI抗体による治療に応答しそである患者として同定される方法。

171．ループス患者がインターフェロントイプI抗体による治療から利益を受けるだう可能性を決定する方法であって、患者のISMステータスを決定することを含んでなり、健常個人のISM以上のISMを有する患者がインターフェロントイプI抗体による治療に応答しそである患者として同定される方法。

172．ループスが全身性エリテマトーデスである実施態様168-171の何れか一項に記載の方法。

173．患者に有効量のインターフェロントイプI抗体を投与することを更に含んでなる実施態様168-171の何れか一項に記載の方法。

174．抗体が静脈内に投与される実施態様173に記載の方法。

175．抗体がインターフェロン- に特異的に結合する実施態様173に記載の方法。

176．抗体がロントリズマブである実施態様175に記載の方法。

177．抗体が少なくとも24週間投与される実施態様173に記載の方法。

178．患者が抗体の投与後に、ベースラインISMと比較して低いISMを有する実施態様168-171の何れか一項に記載の方法。

179．ISMがCMPK2、EPST1、HERC5、及びその組合せから成る群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される実施態様168-171の何れか一項に記載の方法。

180．ISMがIFI27、IFI44、IFIT1、MX1、OAS1、OAS2、OAS3、及びその組合せから成る群から選択される少なくとも一つの遺伝子の発現レベルを測定することによって決定される実施態様168-171の何れか一項に記載の方法。

181．被験体に第二医薬を投与することを更に含んでなる実施態様173に記載の方法。

182．第二医薬が副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症性薬物(NSAID)、抗マラリア剤、スタチン、及びその組合せから成る群から選択される実施態様181に記載の方法。

【0259】

本発明の更なる詳細を、次の非限定的な実施例により例証する。本明細書における全ての引用の開示は、明らかに参照により本明細書に組み込まれる。

【0260】

実施例

実施例1 - SLE臨床試験

1．概要

2パートからなる第II相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照多施設試験を行って、中程度から重度の活動性SLE患者における、プラセボと比較したロントリズマブ(ronalizumab)の有効性及び安全性を評価した。24週目に一次有効性エンドポイントを評価した。

【0261】

パート1において、患者を2:1の比率(活動性:プラセボ)で無作為化して、毎月の静脈内(IV)注入により投与したロントリズマブ750mg又は適合するプラセボのいずれかを与えた。パート1の募集の完了後にパート2を開始した。パート2において、患者を2:1の比率(活動性:プラセボ)で無作為化して、14日毎の皮下(SC)注射により投与したロントリズマブ300mg又は適合するプラセボのいずれかを与えた。

【0262】

試験設計の概要を表4に示す。

10

20

30

40

表4

設計	SLE疾患スコアにおけるロニタリズマブvsプラセボの効果を評定するための、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、複数用量試験	
集団	患者は、スクリーニング時における1:80以上の抗核抗体(ANA)力価と、1又は複数のドメインにおけるBritish Isles Lupus Assessment Group指数(BILAG)Aスコア又は2以上のドメインにおけるBILAG Bスコアとを包含する現在のACR判断基準(Hochberg, Arthritis Rheum.40:1725, 1997)に従って、中程度から重度の活動性SLEと診断された。	
症例数(Sample Size)	238名の患者を登録した;235名が、有効性評定可能な集団であった	10
試験持続期間	24週間(及び48週間の安全性追跡調査)	
スケジュール、用量	皮下製剤(SC)、Q2w、1活動性用量レベル(300mg)又は静脈内(IV)、Q4w、1活動性用量レベル(750mg)	
1° エンドポイント	24週目のBILAG応答指数 ・改善:全ベースラインBILAG A及びBドメインにおけるステップダウン。 ・悪化なし:新たなBILAG A又は1を超えるBILAG Bなし;処置不成功(例えば、ステロイド漸減、レスキュー薬物療法を達成できない)として分類されず。	20
2° エンドポイント	24週目のSRI(SLE応答指数) ・改善:ベースラインSELENA SLEDAI \geq 4ポイントの低下 ・悪化なし:新たなBILAG A又は1を超える新たなBILAG Bなし;PGAにおける>10%の悪化なし;処置不成功として分類されず。	20

【0263】

試験における患者集団は、94%女性を包含し、平均年齢39歳であった。試験集団の人種/民族分布は、46%白人、37%アメリカインディアン/アラスカ先住民、14%黒色人種及び49%ヒスパニックであった。人口統計学、ベースライン特徴は全般に、各コホート内でバランスを取り、中程度から重度の疾患活動性(平均SELENA SLEDAIほぼ10、& 1 BILAG A又は2 Bドメイン、平均疾患持続期間ほぼ6.5年間)を反映させた。全患者のうち76%は、ベースラインのISM^{hi}(ISMスコア 1)であった。より低いISMスコアは、ベースラインにおけるより低い疾患活動性(即ち、前処置)と関連しなかった。ISM^{lo}患者及びISM^{hi}患者は、匹敵する平均SELENA-SLEDAI、BILAG、CLASI Activityスコア、肥大した/圧痛のある関節のカウント、朝のこわばりの持続期間を有した。

【0264】

スクリーニング期間に始まる、無作為化に続く最初の14日間に、患者に0.25~0.5mg/kgプレドニゾン当量に及ぶステロイドレジメンを与えることができる。治験責任医師は、自身の判断において、疾患症状の適切な制御を生じる可能性の高い最低プレドニゾン用量をこの範囲内で選択する必要があった。試験15日目に始めて、このレジメンを6週目の終わりまでに10mg/日プレドニゾン当量以下の標的用量へと漸減させた(セクション3.3.2を参照)。治験責任医師又は患者が、そのリスクが潜在的な利益を凌ぐであろうと考えた場合、初期ステロイドレジメンは必要とされなかった。

【0265】

臨床的に適正である場合、より速いステロイド漸減が奨励された。実証されたステロイド毒性又は不耐性の場合、ステロイド漸減は、15日目より前に始める。スクリーニング期間が延長され、スクリーニングにおけるステロイド曝露が14日間以上20mgプレドニゾン(又は当量)を超えた場合、ステロイド漸減は、15日目より前に始める。10mgの1日ステロイド用量に達した後、患者は、耐容性を示すまでステロイド漸減を続け、いつでも可能なときにステロイドを中断することを目標とした。

10

20

30

40

50

【0266】

患者は、スクリーニングの間、但し1日目までに、全ての免疫抑制的レジメン（例えば、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、タクロリムス）を中断した（セクション3.3.2を参照）。抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン）の使用は、許可されたが導入されず、又は試験期間における用量を変更した。患者が、試験におけるいずれかの時点で持続性又は増加性の疾患活動性を経験した場合、治験責任医師の臨床判断に従ってステロイドを増加し、且つ/又は免疫抑制的レジメンを再開若しくは開始することができた。治験責任医師は、持続性疾患活動性又は紅斑により、必要であればいずれかの時点で自身の臨床判断に従って追加的な処置/レスキュー治療法を自由に施した。一定の閾値を超えるステロイドレジメンの増加を必要とした（セクション3.3.2を参照）、又は免疫抑制的レジメンの開始若しくは再開を必要とした患者は、大部分の状況下において、試験に残ることが許可され、治験薬（investigational product）を与え続けたが、解析において処置不成功を経験したものと分類されるであろう。例外は、セクション3.3.2において詳述される。

10

【0267】

SLE疾患活動性は、BILAG 2004指数、Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity指数（SELENA-SLEDAI）、SELENA紅斑指数改訂版（SFI-R）及びPhysician's Global Assessment（PGA）を用いて、36週目まで毎月、次に72週目まで12週毎に評価した。無作為化の時点で、又は24週目に先立ついずれかの時点で、関節炎患者のため、毎月（36週目まで）28関節のカウントを行い、朝のこわばりの持続期間を記録した。粘膜又は皮膚疾患の患者のため、無作為化において、又は24週目に先立ついずれかの時点で、Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity指数（CLASI）を用いた毎月（36週目まで）の評価を行い、デジタル写真を得た。加えて、一定の患者報告成績（PRO）を測定した。

20

【0268】

本治験の一次有効性エンドポイントは、24週目に1又は複数の新たなBILAG A又は2以上の新たなBILAG B徴候を有することなく、24週目に先立ち処置不成功（例えば、追加的な処置により）として分類されることのない、24週目における無作為化において存在する全BILAG AドメインからBILAG B又はより良好への、及び無作為化において存在する全BILAG BドメインからBILAG C又はより良好への低下を達成する患者の割合であった。追加的な二次及び探索的エンドポイントは、セクション2.2に記載する。

30

【0269】

有害事象、重篤な有害事象及び検査的異常を包含する安全性データは、試験全体を通じてモニターした。

【0270】

2. 成績評価尺度

40

2.1 一次成績評価尺度

本治験の一次エンドポイントは、24週目に1又は複数の新たなBILAG A又は2以上の新たなBILAG B徴候を有することなく、24週目に先立ち処置不成功（例えば、追加的な処置による）として分類されることのない、24週目における無作為化において存在する全BILAG AドメインからBILAG B又はより良好への、及びベースラインにおいて存在する全BILAG BドメインからBILAG C又はより良好への低下を達成する患者の割合であった。24週目より前に試験から脱落した、又はその応答状態を決定することができなかった患者は、一次解析のためのノンレスポnderであると考えられた。BILAG 2004疾患活動性指数は、本治験における疾患活動性の変化を捕えるための一次計器（instrument）として用いた。

50

【0271】

本試験におけるSLE疾患活動性を捕えるために利用した追加的な計器は、SELENA-SLEDAI、SFI-R及びPhysician's Global Assessmentを包含する。28関節のカウント（関節炎の患者のため）及びCLASI（粘膜又は皮膚の徴候を有する患者のため）等、臓器系特異的エンドポイントを用いて、SLE疾患活動性計器を補足した。加えて、可能であれば、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68及び72週目（+/-7日間）に代表的粘膜皮膚病変のデジタル写真を得るべきである（これは、必要に応じて為され、機器の利用可能性に依存する）。

【0272】

2.2 二次成績評価尺度

二次成績評価尺度は、次の項目を包含した：1) 24週間にわたるBILAG指数グローバルスコアの時間調整された曲線下面積（AUC）；2) 処置不成功状態（参照薬、セクション3.3.2を参照）；3) 処置不成功までの時間；4) 24週目におけるBILAG指数グローバルスコア；5) 24週間にわたる全ベースラインBILAG AスコアからB又はより良好への、及び全ベースラインBILAG BスコアからC又はより良好への持続的な低下までの時間（少なくとも2回の継続的来診のため）；6) 24週間にわたる時間調整されたSELENA-SLEDAI AUC；7) 24週目におけるSELENA-SLEDAIスコア；8) 次の判断基準により定義される24週目における組み合わせたSELENA-SLEDAI、PGA及びBILAG応答：少なくとも4ポイントのSELENA-SLEDAIスコアにおけるベースラインからの低下；PGAにおける悪化なし（ベースラインから0.3ポイントを超えるPGAの増加として定義される悪化による）；ベースラインと24週目との間のいずれかの時点における、新たなBILAG A臓器ドメインスコアなし、1を超える新たなBILAG B臓器ドメインスコアなし。

【0273】

2.3 追加的な成績評価尺度

追加的な探索的成績評価尺度は、次の項目を包含した：a) ステロイド負荷（8週目と24週目の間の副腎皮質ステロイド用量の時間調整したAUCにより測定される平均的副腎皮質ステロイド負荷）；b) SLE紅斑（SELENA-SLEDAI紅斑指数及びSFI-Rを用いた、8週目と24週目の間の軽度、中程度及び重度疾患紅斑患者の割合；SELENA-SLEDAI紅斑指数及びSFI-Rを用いた軽度、中程度及び重度疾患紅斑までの時間）；c) PRO（Physical Component Summary of the Short Form-36（SF-36）Health Surveyにおけるベースラインから24週目までの変化；Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigueスコアにおけるベースラインから24週目までの変化；Subject's Global Assessment of Disease Activityにおけるベースラインから24週目までの変化）；d) 診断（ベースラインにおけるISMサイン陽性として分類された患者における一次成績評価尺度により定義される、24週目における応答；ベースラインにおけるISMサイン陽性として分類された患者における処置不成功状態）。

【0274】

2.4 薬物動態及び薬動学的成績評価尺度

PK及びPD成績評価尺度は、次の通りであった：抗ロリズマブ抗体の発生率；選択されたインターフェロン調節遺伝子（IRG）の発現の経時的な変化；ロリズマブのPKパラメータ；インターフェロン誘導性タンパク質及び他の血清/血漿分析物のレベルの変化。

【0275】

2.5 安全性計画

10

20

30

40

50

I F Nアルファは、自然及び後天性免疫防御に寄与する重要なサイトカインである。従って、この経路のアンタゴニズが、特にウイルス感染の易感染性の増加を生じ得ることが可能である。加えて、S L E患者は、根底にある疾患並びに副腎皮質ステロイド及び免疫抑制薬等の併用処置による感染のリスクが増加する。

【 0 2 7 6 】

本治験の安全性計画は、3つの主要な要素：患者選択、処置及びモニタリングからなつた。

【 0 2 7 7 】

患者選択：感染症高リスクの患者（例えば、ヘルペスウイルス再活性化、入院及び/又はI V抗生物質の投与を必要とする多発性の重篤な感染症の最近の感染若しくは病歴又は免疫不全の多発性再発患者）は、本治験から除外した。切除されており、治癒したと考えられる皮膚の基底細胞又は扁平上皮癌を除き、スクリーニングの5年以内に悪性病変又は上皮内癌の病歴を有する患者を除外した。スクリーニング前の持続時間に関係なく、慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、メラノーマ、腎細胞癌又はカボジ肉腫の病歴を有する患者を除外した。女性患者は、American Cancer Society (S a s l o wら、2002)又は適用可能なex - U . S .地方/国のガイドラインにより推薦される期間内に子宮頸部スメアを行っている必要があるが、この期間は、無作為化に先行すること3年以内であり、結果は、再審査の無作為化に先立ち利用できなければならない（子宮摘出した患者は、子宮頸部スメアを必要としなかった）。子宮頸部スメアが、ヒトパピローマウイルスによる感染、上皮内腺癌（A I S）、扁平上皮内病変（H S I L）又は子宮頸部上皮内腫瘍（C I N）グレード>1の存在を示した場合、治験から患者を除外した。

【 0 2 7 8 】

処置：本治験を設計して、感染リスクを増加させる併用処置レジメン、特に高用量の副腎皮質ステロイド及び免疫抑制薬への患者の曝露を最小化した。プロトコールは、急速なステロイド漸減（6週目の終わりまでに10mg以下の1日プレドニゾン当量用量を達成）と共に、併用免疫抑制的レジメンの中断を指定した。高用量のステロイド及び一定の免疫抑制的レジメンに最近曝露した患者を除外した。非常に高用量のステロイド又は細胞傷害性処置に関与した、試験においてレスキュー処置を必要とした患者は、治験責任医師により安全且つ適正であると判定された場合、安全性及び有効性評価の試験に残ることが奨励されたが、追加的な用量の治験薬を与えることは許可されなかった。

【 0 2 7 9 】

これらの規定は、感染症のリスクを低下させ、治験の経過において観察されたいずれかの感染性事象の特定を容易にすることが予想される。

【 0 2 8 0 】

モニタリング：悪性病変を示唆し得るいずれかの兆候又は症状を迅速且つ積極的に評定し、スポンサーに報告した。偶発的な血液学的異常（例えば、新たな又は悪化する好中球減少症、貧血症、血小板減少症、大赤血球症、W B C百分率（differential）における異型細胞）を慎重に評定した。試験中に悪性病変又は重篤な若しくは生命に関わる感染症を発症した患者には、追加的な用量の治験薬を与えてはならない。

【 0 2 8 1 】

3 . 材料と方法

3 . 1 患者

3 . 1 . 1及び3 . 1 . 2における次の患者選択判断基準は、本治験における初期登録（即ち、パート1又は2）に適用した。

【 0 2 8 2 】

3 . 1 . 1 組み入れ判断基準

患者は、試験エントリーのために次の判断基準を満たさなければならない：

1 . 書面によるインフォームドコンセントを用意し、プロトコールに定義されている試験手順を順守する能力及び意志。

10

20

30

40

50

2. 年齢18～65歳。

3. 現在のACR判断基準(Hochbergら、Arthritis Rheum 40:1725、1997)に従ったSLEの診断。スクリーニングに先立ついずれかの時点において少なくとも4個の判断基準が満たされた。スクリーニング時における4個の判断基準の存在は必要とされない。

4. スクリーニング時に1:80の最小の力価を有する陽性ANA。少なくとも1:80の以前に実証されたANA力価を有していたが、スクリーニング時に1:80未満の力価を有する患者は、利用できる全データ(臨床的、血清学的又は他の診断所見を包含)に基づき活動性ループスがスクリーニング時に存在したことが登録判定過程において決定された場合のみ、登録することができなかった。

5. スクリーニング時に活動性疾患、少なくとも1種の臓器系におけるBILAG Aスコア又は少なくとも2種の臓器系におけるBILAG Bスコアの存在により定義。次の3ドメインにおけるBILAG Bスコアのため、追加的な判断基準を適用した。

体質ドメイン: 食欲不振が寄与するBILAG Bスコアは、エントリー要件に考慮しなかった。

筋骨格ドメイン: 3個以上の関節において炎症の客観的兆候(即ち、圧痛、肥大化又は浸出液)が観察されなければ、関節炎(中程度)/腱炎/腱鞘炎が寄与するBILAG Bスコアは、エントリー要件に考慮しなかった。患者報告の関節炎病歴は十分ではなかった。

精神神経ドメイン: ループス頭痛が寄与するBILAG Bスコアは、エントリー要件に考慮しなかった。認知機能不全は、適正な認知力検査を用いて確立されており、原文書において実証されていない限り、Bスコアに寄与しなかった。

【0283】

これらの追加的な要件は、適格性の決定のみに適用され、BILAG 2004計器への変化を表さないことに留意されたい。本試験へのエントリーを認定する疾患徴候は、発熱(>37.5 / >99.5 °F)、意図しない体重減少、リンパ節腫大、脾腫、皮疹、血管浮腫(重度)、粘膜潰瘍形成(重度)、脂肪織炎/水疱性ループス、皮膚血管炎、脱毛症(重度)、指(digital)梗塞、結節性血管炎、無菌性髄膜炎、単ニューロパチー、神経叢障害、多発ニューロパチー、脳ニューロパチー、認知機能不全、発作性障害、運動性障害、自律神経性障害、小脳失調、頭蓋内圧亢進(除外判断基準、セクション3.1.2を参照)、筋炎、関節炎、腱炎/腱鞘炎(除外判断基準、セクション3.1.2を参照)、心筋炎、心膜炎、心臓弁機能不全(新たな)、胸膜炎、呼吸困難を伴う胸膜浸出液、間質性肺炎/肺臓炎、心タンポナーデ、肺出血/血管炎、不整脈、収縮肺症候群(shrinking lung syndrome)、心内膜炎、大動脈炎、冠状動脈炎、腹部漿膜炎、腹水、ループス腸炎/大腸炎、偽性腸閉塞、吸収不良、ループス肝炎、タンパク質喪失性腸症、急性ループス膵炎、急性ループス胆嚢炎、眼窩炎、筋炎、眼球突出、角膜炎、網膜又は脈絡膜の血管閉塞性疾患、視神経炎、前部又は後部ぶどう膜炎、網膜血管炎、強膜炎、タンパク尿、加速型高血圧、クレアチニン上昇(定量的カットオフのためのBILAG 2004マニュアル;及びs1e関係の除外判断基準、セクション3.1.2を参照されたい)、血球減少症、貧血症及び溶血を包含した。各症例において、徴候は、治験責任医師の考慮した見解において、付随する医学的状態ではなく寧ろ患者のSLEに起因し得るものでなければならない。一定の徴候が、組み入れ判断基準を満足させるためのBILAG Bスコアに考慮されなかったことに留意されたい: 食欲不振、中程度関節炎/腱炎/腱鞘炎(3個以上の部位において客観的炎症が観察される場合を除く)、ループス頭痛及び認知障害(公式の認知力検査により実証される場合を除く)。

【0284】

緊急の標準治療的治療法を命じた一定の重度徴候を有する患者は、明らかに除外した(活動性増殖性腎炎、不安定重度精神神経ループス及び重度抗リン脂質症候群;セクション3.1.2を参照)。

【0285】

10

20

30

40

50

生殖能を有する患者（男性及び女性）は、試験参加の間中及び最後の治験薬投与に続く少なくとも24週間、信頼できる避妊手段（例えば、ホルモン避妊薬、パッチ、膣リング、子宮内避妊具、物的障壁、外科的不妊化、禁欲）の使用に同意した。閉経後少なくとも（at last）1年間の患者及び子宮摘出した患者を除く全女性患者のため、スクリーニングにおいて陰性血清妊娠検査を実証した。加えて、試験薬の各投与に先立ち、陰性尿妊娠検査を実証した。

【0286】

3.1.2 除外判断基準

次の判断基準のうちいずれかを満たした患者を、試験エントリーから除外した。

a. SLE関係の除外

1. スクリーニング時における、月経性血尿又は尿路感染症の非存在下におけるタンパク尿 $> 1 \text{ g} / 24 \text{ 時間}$ 若しくは尿タンパク質/クレアチニン比 (UPC) > 1 の存在又は $> 10 \text{ RBC} / \text{HPF}$ 若しくはRBC円柱 (cast) の存在により証明された活動性ループス腎炎。治験責任医師の見解において活動性増殖性ループス腎炎が原因ではない、UPC > 1.0 又はタンパク質 $> 1 \text{ g} / 24 \text{ 時間}$ 但しUPC < 3.0 又はタンパク質 $3 \text{ g} / 24 \text{ 時間}$ により特徴付けられるタンパク尿患者は、メディカルモニターによる事前の診察後に適格であった。

2. 制御不良の発作性障害精神病若しくは急性錯乱状態を包含する不安定精神神経SLE、横断性脊髄炎、脳卒中又は脳卒中症候群。

3. スクリーニング1年以内の重度抗リン脂質抗体症候群（脳卒中、動脈性又は静脈性血栓塞栓症、播種性血管内凝血）の病歴を有し、スクリーニング時に適切且つ安定的な抗凝血レジメンに付されていない。アスピリン単独は、一般に、適切なレジメンではないと考えられた。抗リン脂質抗体単独の存在（血栓塞栓症の病歴なし）は、除外的ではなかった。

b. 全般的な健康に関する除外

4. 妊娠又は母乳で育てている。

5. 末梢静脈アクセスの欠如。

6. モノクローナル抗体又はIV免疫グロブリンに対する重度アレルギー又はアナフィラキシー反応の病歴。

7. 治験責任医師の見解において患者参加を妨げるであろう、SLEに関係しないいずれかの臓器系における有意な制御されない内科的疾患（例えば、制御不良の慢性閉塞性肺疾患又は喘息、心血管疾患、加速型高血圧、大うつ病）。

8. スクリーニングに先立つ1年以内の、全身性副腎皮質ステロイド使用を必要とした付随状態（例えば、喘息、クローン病等）。局所的、関節内又は吸入による副腎皮質ステロイドの使用は、除外的ではなかった。

9. スクリーニングから5年以内の、血液学的悪性病変、固形腫瘍及び上皮内癌を包含するがんの病歴。切除されており、治癒したと考えられた皮膚の基底細胞又は扁平上皮癌は、除外的ではなかった。慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、メラノーマ、腎細胞癌又はカポジ肉腫の病歴は、スクリーニング前の持続時間に関係なく除外的である。女性患者は、American Cancer Society又は適用可能なex-U.S. 地方/国のガイドラインにより推薦される期間内に子宮頸部スメアを行っている必要があるが、この期間は、無作為化来診に先行すること3年以内である。子宮頸部スメアが、ヒトパピローマウイルスによる感染、上皮内腺癌 (AIS)、扁平上皮内病変 (HSIL) 又は子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) グレード > 1 の存在を示した場合、患者は、治験から除外される。

10. スクリーニングに先立つ1年以内の、アルコール又は薬物乱用の病歴。

c. 感染性疾患に関する除外

11. 次を除いた、感染症のいずれかの現在又は最近の（スクリーニングの4週間以内）兆候又は症状：

無作為化に先立ち治験責任医師の判断において完全に消散した軽い感染症（例えば、感

10

20

30

40

50

冒、ウイルス胃腸炎)

爪床の真菌感染症

無作為化に先立ち処置ありまたはなしで消散した口腔又は膺カンジダ症。

12. スクリーニングに先立つ6ヶ月以内の、重度全身性細菌、真菌、ウイルス又は寄生虫感染症の病歴(2回以上の入院又は2回以上のIV抗生物質経過)。

13. 治験責任医師の判断による、重度及び/又は播種性ウイルス感染症、特に、HSV-1、HSV-2、VZV、CMV(例えば、ヘルペス脳炎、眼部ヘルペス、播種性帯状疱疹、CMV大腸炎)等、ヘルペスウイルスの病歴。

14. スクリーニングの3ヶ月以内の帯状疱疹(zoster/shingles)のエピソード又はスクリーニングに先立つ2年以内の3回以上のエピソード。

15. HIV、B型肝炎(HBsAg、抗HBc)、C型肝炎の陽性検査。陽性スクリーニング検査の場合、確認検査が陰性であれば、患者を登録することができた。

16. 活動性結核の病歴又は潜在性結核菌(mycobacterium tuberculosis)感染症の陽性スクリーニング検査(精製タンパク質誘導体[PPD]皮膚検査及びQuantiferON(登録商標)-TB Goldは、許容されるスクリーニングアッセイであった)。スクリーニングの3ヶ月以内に陰性結核スクリーニング検査が実証された場合、新たな検査は必要とされなかった。QuantiferON(登録商標)-TB Gold検査のみを用いて、カルメット・ゲラン桿菌(Bacille Calmette-Guerin)(BCG)ワクチン接種の履歴を有する患者をスクリーニングした。この検査は、中央検査室(central laboratory)により利用できた。不確定のQuantiferON(登録商標)-TB Gold検査結果は、結核感染症の兆候及び症状をチェックし、胸部X線又は他の調査を行うことにより経過観察して、治験責任医師の判断において適正となるよう結核菌による感染症を排除した。スクリーニングの3ヶ月以内に行われたスクリーニング検査及び胸部X線が、現在の活動性感染症の証拠を明らかにしなかった場合、適正且つ実証された経過の治療法を与えた潜在性TB感染症の病歴を有する患者を包含することができる。この場合、TBスクリーニング検査は必要とされなかった。

17. 先天性又は後天性免疫不全の病歴。

d. 薬物療法に関係する除外

18. 表示の期間内に次の薬物療法のうちいずれかを与えた:

スクリーニングに先立つ12ヶ月以内のB細胞枯渇療法(例えば、抗CD20、抗CD22)又は抗BLYS療法

スクリーニングに先立つ3ヶ月以内のシクロホスファミド又は他のアルキル化剤

スクリーニングに先立つ6ヶ月以内のサリドマイド又はサリドマイド誘導体

スクリーニングに先立つ3ヶ月以内の腫瘍壊死因子(TNF)アンタゴニスト

スクリーニングの3ヶ月又は5半減期(どちらか長い方)以内のいずれかの調査薬

スクリーニングに先立つ6週間以内の血液、濃厚赤血球、血小板若しくは静脈内免疫グロブリンによる輸血又はプラスマフェレーシス若しくは血漿交換による処置

スクリーニングに先立つ3ヶ月以内のアザチオプリン > 200 mg/日

スクリーニングに先立つ3ヶ月以内のメトトレキサート > 25 mg/wk

スクリーニングに先立つ3ヶ月以内のミコフェノール酸塩 > 3 g/日

無作為化に先立つ30日以内の生ワクチン

スクリーニングに先立つ30日以内のPulse IVメチルプレドニゾン(500 mg)

スクリーニングに先立つ30日以内の > 0.5 mg/kg/日の用量を7日間超、又はスクリーニングに先立つ90日以内の > 0.25 mg/日を30日間超の経口プレドニゾン(又は当量の全身性副腎皮質ステロイド)。上に定義されている慢性的な中程度から高用量のステロイドにおける患者は、プロトコールに定義されているステロイド漸減ゴールを達成する可能性が低く、従って、本治験に適格ではなかった。非経口的副腎皮質ステロイド等の1日おきの投薬、間欠投与に關与した副腎皮質ステロイドレジメンのため、下の換算表に従って最も近い1日プレドニゾン当量を計算して、適格性を決定した。

10

20

30

40

50

【 0 2 8 7 】

表5.ステロイドの当量用量のためのステロイド当量表

薬物	用量(mg)
ヒドロコルチゾン	20
酢酸コルチゾン	25
プレドニゾン	5
プレドニゾン	5
デフラザコート	6
メチルプレドニゾン	4
デキサメタゾン	0.75
ベタメタゾン	0.75
トリアムシノロン	4
ベクロメタゾン (8パフのベクロメタゾン1日4回が、14mgの経口プレドニゾン1日1回に相当)	0.75

10

【 0 2 8 8 】

e. 検査室の検査に係る除外

19. AST又はALT $> 2.5 \times$ 正常の上限 (ULN)。トランスアミナーゼの上昇がループスによるものであり(例えば、ループス肝炎)、他の原因が排除された場合、患者は、メディカルモニターによる検討後に適格となることができた。

20

20. リパーゼ $> 2 \times$ ULN。リパーゼの上昇がループスによるものであり(例えば、ループス膵炎)、他の原因が排除された場合、患者は、メディカルモニターによる検討後に適格となることができた。

21. 計算された糸球体濾過率 < 30 mL / 分。

22. ヘモグロビン < 8 g / dL。ヘモグロビンが、 < 8 g / dL 但し > 7 g / dL であり、貧血症がSLEに起因した場合、患者は、メディカルモニターによる検討後に適格となることができた。

23. 好中球数 $< 1500 / \mu$ L 又は血小板数 $< 50,000 / \mu$ L。好中球数が $< 1,500 / \mu$ L 但し $> 500 / \mu$ L であり又は血小板数が $< 50,000 / \mu$ L 但し $> 15,000 / \mu$ L であり、SLEに起因した場合、患者は、メディカルモニターによる検討後に適格となることができた。

30

【 0 2 8 9 】

3.3 試験処置

3.3.1 治験薬物

ロントリズマブ又は適合するプラセボは、保存料を含有しない無菌液体溶液として供給した。各使い捨ての (single-use) 2 cc バイアルは、30 mM ヒスチジン、200 mM アルギニン塩酸塩、pH 5.5、0.04% ポリソルベート 20 において、180 mg のロントリズマブを名目上含有した。治験のパート1において、100 cc の正常生理食塩水バッグに希釈したIV注入により、ロントリズマブ750 mg 又は適合するプラセボを

40

与え、4週間に1回、総計6用量で、およそ60分間かけて投与した。ロントリズマブは、無希釈で急速なIV注射により投与してはならない。

【 0 2 9 0 】

治験のパート2において、ロントリズマブ300 mg 又は適合するプラセボそれぞれ1 mL を、2週間に1回、総計12用量で、2回のSC注射として腕の後ろ、大腿又は腹部に与えた。

【 0 2 9 1 】

3.3.2 参照薬

a. 副腎皮質ステロイド

スクリーニングに先立つ30日間において7日間(累積的)を超えて、1日全身性(経

50

口又は非経口的)副腎皮質ステロイド用量 $>0.5\text{ mg/kg}$ /日のプレドニゾン又は当量に付した患者、及びスクリーニングに先立つ90日以内に30累積日を超えて、1日副腎皮質ステロイド用量 $>0.25\text{ mg/kg}$ /日のプレドニゾン又は当量に付した患者は、本治験に不適格であった。

【0292】

スクリーニング期間において無作為化後最大14日間、最大 0.5 mg/kg (最大、 40 mg /日)の1日プレドニゾン(又は当量)レジメンを開始して、スクリーニングに存在する中程度から重度疾患活動性を処置することができる。BILAG A徴候を有する患者は、プレドニゾン最大 0.5 mg/kg /日(最大 40 mg /日又は当量)で処置した。BILAG B徴候を有する(且つBILAG A徴候なし)患者は、プレドニゾン 0.25 mg/kg /日(又は当量)で処置することができた。治験責任医師又は患者が、リスクが潜在的な利益を凌ぐであろうと考えた場合、初期ステロイドレジメンは必要とされなかった。スクリーニングにおいて無作為化に先立ち、 40 mg /日を超えるステロイド用量を >7 日間与えた患者を無作為化した。

10

【0293】

6週目の終わり(41日目)までに、 10 mg /日以下のプレドニゾン(又は当量)標的用量へとステロイドを漸減した。可能な限り安全で迅速にステロイドレジメンを漸減した。6週目の終わりまでに 10 mg /日以下の標的用量に達するという条件で、治験責任医師は最適ステロイド漸減スケジュールを決定した。6週目の後、患者は、耐容性を示す限り、ステロイド処置中断のゴールにより、 $1\sim 2.5\text{ mg/wk}$ の増分でステロイドの漸減を続けた。疾患活動性のため、8週目の終わり(62日目)までに 10 mg 以下の1日プレドニゾン用量に達することができなかった患者を処置不成功として分類した(後述を参照)。治験責任医師の判断においてこれが安全且つ臨床的に適正である場合、これらの患者は、試験に残した。

20

【0294】

紅斑/処置不成功のためのステロイド用量の増加

次のステロイド用量を超える患者は、処置不成功と考えた。

- ・ステロイド漸減を完了することができない(8週目の終わりまでに 10 mg /日以下の標的用量に達しない)患者

- ・20週目より前

- 少なくとも14日間、最低達成用量を 20 mg 以上を超えるステロイドの増加

- 少なくとも28日間、最低達成用量を 10 mg 以上を超えるステロイドの増加

- ・20週目から24週目

- この4週間の期間におけるいずれかの日に 20 mg 以上のプレドニゾン当量を与えた

- 7日間(累積的)を超えて 10 超但し 20 mg /日未満のプレドニゾン当量を与えた

30

【0295】

ステロイドレスキュー処置を与え、処置不成功として分類した患者は試験に残し、次の状況を除き、治験責任医師の判断においてこれが安全且つ臨床的に適正である場合、調査的処置を与え続けることができた：

- ・患者に、14日間を超えて $>60\text{ mg}$ の1日プレドニゾン(又は当量)用量を与えた

- ・患者に、 $>1000\text{ mg}$ メチルプレドニゾロンのIV pulseステロイドを与えた

40

【0296】

3.3.3 免疫抑制的レジメン

スクリーニング時において免疫抑制的レジメン(例えば、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート)における適格患者は、スクリーニングの間、但し1日目までに(無作為化の日)これらのレジメンを中断した。下に指定する通りレスキュー処置に必要とされない限り、1日目以後に免疫抑制的薬物療法を施さなかった。疾患活動性を処置するため、ステロイドレジメンは、上述の通りに開始されるであろう。

【0297】

a. 免疫抑制的レジメンへの切換

50

試験におけるいずれかの時点において、患者が、ステロイドによる処置に反応しなかった持続性の疾患活動性又は疾患紅斑を経験した場合、免疫抑制的レジメンを、治験責任医師の分別に従って開始又は再開することができた。24週目に先立ち免疫抑制的レジメンの再開/開始を必要とした患者を、処置不成功として分類した。

【0298】

免疫抑制的レジメンの再開/開始を必要とした患者を試験に残し、次の状況を除き、治験責任医師の判断においてこれが安全と臨床的適正の両方であった場合、治験薬を与え続けた。患者に、いずれかの用量のシクロホスファミド又は別のアルキル化剤を与えた；患者に、生物学的製剤（例えば、抗CD20、抗TNF）を与えた；患者に、>2g/日用量のコフェノール酸モフェチルを与えた；患者に、>200mg/日の用量のアザチオプリンを与えた；患者に、>25mg/wkの用量のメトトレキサートを与えた；患者に、全身性カルシニューリン阻害剤（例えば、シクロスポリン）を与えた；患者に、別の治験薬を与えた。

10

【0299】

これらの場合において、患者に、追加的な用量の調査薬を与えなかったが、治験責任医師の判断においてこれが安全且つ臨床的に適正である場合、試験に残し、プロトコールごとに試験評価を完了した。

【0300】

3.4 他の処置

3.4.1 非ステロイド抗炎症性薬物

20

NSAID/Cox-2阻害剤の使用は、本試験において許可された。2種以上のNSAID又はCox-2阻害剤の組み合わせは、許可されなかった（心血管予防のために与えた低用量のアスピリンを除く）。NSAID/Cox-2阻害剤による慢性的な処置における患者のため、用量は、毒性又は不耐性の場合を除き、24週目まで試験を通していつでも可能なときに安定性を維持した。NSAIDの使用におけるいかなる変化も原文書において慎重に実証した。使用の理由及びループスに関係したか否かを実証することが必須であった（例えば、ループス心膜炎vs.月経痛）。胃腸管予防のためのH₂受容体アンタゴニスト又はプロトンポンプ阻害剤の使用は許可された。

【0301】

3.4.2 抗マラリア薬

30

1種の抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、キナクリン）に付された患者は、試験参入を許可された。抗マラリアレジメンは、観察された又は疑われた毒性又は不耐性により命じられた場合を除き、24週目まで変化させなかった。抗マラリア剤は、臨床的に命じられなければ、メディカルモニターによる事前の検討後でなければ、試験において開始されなかった。適正な原文書において変化を実証した。

【0302】

3.4.3 HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）

スタチンの使用は許可された。いつでも可能なときに用量を安定的に維持した（毒性/不耐性の場合を除き）。適正な原文書において変化を実証した。

【0303】

3.4.4 骨粗鬆症予防法

40

ステロイドを与えた全患者に、治験責任医師の見解において適宜カルシウム及びビタミンDサプリメント及び/又はビスホスホネートを包含する適正なレジメンを与えて、ステロイド誘導性骨粗鬆症の防止を助けた。試験においていつでも可能なときにレジメンを安定的に維持した。

【0304】

3.4.5 他の併用処置

任意の他の併用薬物療法（処方薬又は大衆薬（over-the-counter））の用量におけるいかなる開始、中断又は変化も、適正な原文書において慎重に実証することが必須であった。いかなる併用処置も有害事象を生じる可能性があり、その使用を実証し、調査的処置v

50

s . 併用処置へと有害事象を適切に特定する試みが為されることが重大な意味を持った。

【 0 3 0 5 】

3 . 5 試験評価

本試験において用いた一次ループス疾患活動性計器として B I L A G 2 0 0 4 指数を用いた。スクリーニングにおいて、無作為化において、続いて 3 6 週目まで月に 1 回、その後は 1 2 週毎に患者毎に B I L A G 評価を行った。関節炎患者のため、2 8 関節のカウントを行った。ベースライン、又は 2 4 週目に先立ついずれかの時点において皮膚性徴候を有する患者のため、スクリーニングにおいて、無作為化において、続いて 3 6 週目まで月に 1 回、患者毎の C L A S I を完了した。加えて、可能であれば、代表的粘膜皮膚病変のデジタル写真を撮影した。P R O を捕えるため、スクリーニングにおいて、無作為化に

10

【 0 3 0 6 】

3 . 5 . 1 試験評価の定義

試験評価を下に詳細に示し、様々な試験来診で行った。

【 0 3 0 7 】

a . S L E 疾患活動性評価

可能である場合は、全ての可能な S L E 疾患活動性評価 (B I L A G インデックス、S e l e n a - S L E D A I、S E L E N A F l a r e I n d e x - R e v i s e d (S F I - R)、P G A、C L A S I 及び関節カウント) を同日に実施した。

20

【 0 3 0 8 】

B I L A G 2 0 0 4 インデックス

ここでは B I L A G 2 0 0 4 インデックスと呼ばれる B I L A G 疾患活動性インデックス (2004 version) を、この試験において疾患活動性を評価するために一次方法として使用した。

【 0 3 0 9 】

B I L A G 2 0 0 4 インデックスは、9 つの臓器系ドメイン：体質性、皮膚粘膜、精神神経、筋骨格、心呼吸系、胃腸、眼、腎臓、及び血液学的にわたる 9 7 の臨床徴候、症状、及びラボパラメーターを評価する。9 7 の症状は前月 (4 週間) にわたる重症度に対して及び前の検査からの何れかの変化 (新規、改善、安定、悪化、非存在) に対して評価される。次いで 9 つのドメインの各々に関する一つのアルファベットスコア (A ~ E) が、各臓器カテゴリーにおける検査結果から導きだされる。

30

【 0 3 1 0 】

調査員は、患者の適格性を決定するためにスクリーニング時のみに各ドメインにおける活性をスコア化することが要求される。その後は、調査員は、現場に提供される B I L A G ワークシート及び e C R F についてループス特異的項目の存在又は非存在を記録することのみが要求される。スポンサーが、ランダム化後のスコア化を担う (すなわち A、B、C、D、及び E) 。

【 0 3 1 1 】

S E L E N A - S L E D A I

S E L E N A - S L E D A I が疾患活動性を測定するための更なる手段として使用された。この治験では、S E L E N A - S L E D A I が先行する 2 8 日間にわたって疾患活動性を評価するために使用され、S E L E N A - S L E D A I 紅斑ツール及び S F I - R が利用された。

40

【 0 3 1 2 】

医師の包括的評価

P G A は視覚的アナログスケールである。これも S E L E N A 紅斑ツールの一部である。医師は過去 2 8 日間にわたって患者の疾患活動性を評価し、0 ~ 3 でグレード化される 1 0 0 - m m アナログスケールにおいて垂直チェックマークをおく。患者の病歴、身体検

50

査の結果、並びに関連ラボ値が、患者の疾患活動性の評価時に考慮されるべきである。医師は過去の来診時に記録された値を参照可能であり、適宜チェックマークを移動できる。

【0313】

C L A S I

C L A S I は、S L E -特異的皮膚粘膜疾患兆候を捕獲するように設計された道具である。それは疾患の活動性についてのスコア及び疾患に起因するダメージのスコアを含む。C L A S I は、任意の試験来診及び全ての後続の来診時にS L E の皮膚粘膜兆候を有した何れかの患者について適切な間隔で行われた。C L A S I は、皮膚粘膜兆候が最初に観察された来診の始まり、及びその後の一ヶ月間隔に皮膚粘膜疾患兆候を有する何れかの患者における皮膚粘膜疾患を捕獲するために使用された。

10

【0314】

重要なことは、S L E -特異的病変のみがこの評価に含まれたことである。可能な限り、病変のデジタル画像が適切なインフォームドコンセント後に取得された。同じ病変の追跡写真が取得された。可能な限り、写真画像の解釈に影響しうる照明及び他の条件は、各追跡来診の写真に関して正確に再現されるべきである。

【0315】

S E L E N A 紅斑インデックス-改訂 (S F I - R)

S E L E N A 紅斑インデックスの2009改訂は、8つの臓器系：皮膚粘膜、筋骨格、心肺、血液学的、体質性、腎臓、神経学的、及び胃腸内のS L E 疾患活動性における増加を評価する。各臓器系内では、調査員は、紅斑なし、軽度の紅斑、中程度の紅斑、又は重度の紅斑として紅斑分類するために、臨床症状及び治療推奨を評価した。臨床症状及び治療変更の推奨の評価が相違する場合、治療選択が優先された（より高い紅斑定義を指向する）。不耐性、毒性、又は安全性のために推奨される治療変更は、紅斑定義には考慮されなかった。

20

【0316】

関節カウント

関節炎を有する全てに患者について28-関節カウントが適切な間隔で実施された。朝のこわばりの期間が、これらの各々の来診時に記録された（分）。

【0317】

e . ラボ評価

前後方向の胸部X線（C X R）を、スクリーニング来診後、可能な限り早く全患者について実施した。患者が過去6ヶ月以内にX線を有し、結果が記録され臨床的に有意な異常を示さなかった場合か、又は患者が他の胸部画像診断法（例えばC T、M R I）を受け、臨床的に有意な異常を示さなかった場合、X線は必要とされなかった。

30

【0318】

12-誘導心電図（E C G）を、試験中の様々な時間点で取得した。

【0319】

他のラボ評価が、試験中の様々な時間点で実施された。赤血球沈降速度（E S R）、尿試験紙、尿の顕微鏡検査及び尿妊娠検査を除き、全てのラボ調査が中央ラボで実施された。血液学ラボは、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球、自動的に算出される赤血球インデックス（平均細胞体積、平均細胞ヘモグロビン、平均細胞ヘモグロビン濃度、赤血球分布幅）、血小板、白血球、及び好中球、単球、リンパ球、好塩基球、好酸球、及びバンドのパーセンテージ及び絶対数を伴う白血球分画を含んだ。未成熟白血球の存在が報告されうる。異常赤血球形態学の存在が報告されうる。E S R がローカルラボにおいて測定された。

40

【0320】

化学パネルは、電解質（ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロライド、炭酸水素及びリン酸）、尿素、クレアチニン、推定糸球体濾過量（e G F R）、グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、H D L、L D L、アラニンアミノ基転移酵素、アスパラギン酸アミノ基転移酵素、アミラーゼ、リパーゼ、総及び直接ビリルビン、アルカリホスフ

50

アターゼ、ガンマグルトミルトランスペプチダーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、乳酸脱水素酵素、尿酸、アルブミン、グロブリン、及び総タンパク質濃度を含んだ。C-反応性タンパク質を、高感度CRPについて認証されたアッセイを使用してイムノアッセイによって測定した。

【0321】

凝固パネルがスクリーニング来診時に行われ、試験中の様々な時間点で反復され、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、及び国際標準化比を含んだ。臨床的に示される場合（例えば抗リン脂質抗体症候群が疑われる場合）、更なる機能的凝固アッセイが、ローカルラボにおいて又は臨床が示し調査員によって決定されれば専門ラボにおいて実施されるべきである。これらの調査の結果は、原資料に記録されるべきである。

10

【0322】

総免疫グロブリン(Ig)、IgG、IgM、及びIgAの血清レベルが試験中の様々な時間点でイムノアッセイによって決定された。

【0323】

出産の見込みがある全女性（外科的に不妊化されているか又は少なくとも閉経後一年以外）は、スクリーニング時に血清妊娠検査を行った。尿妊娠検査を試験中の様々な時間点で実施した。尿妊娠検査が陽性的の場合、血清妊娠検査によって確認された。

【0324】

尿検査がスクリーニング来診時、及び試験中の様々な時間点でローカルラボで実施された。可能な限り、最初の朝の排尿が採られた。尿は、血液、タンパク質、グルコース、及び亜硝酸塩、及び白血球エステラーゼの存在について尿試験紙で分析された；存在した場合、これらは半定量的に報告された。2+以上のレベルを有するタンパク質が尿試験紙分析において検出された場合、尿サンプルはこの試料及び全ての後続の尿検査サンプルについてUPCとして報告されるタンパク質及びクレアチニンの定量的測定に提出された。主任調査員によって必要であると思われる場合、24-時間採取がUPCのより正確な決定のために実施された。血液、亜硝酸塩、又は白血球エステラーゼが尿試験紙試験において検出されるか、WBC又はRBC(>5細胞/HPF)が顕微鏡において存在した場合、尿は細菌培養及び感受性に送られた。尿の顕微鏡検査はローカルラボで実施され、高倍率視野での赤血球及び白血球の数がキャストの数及びタイプと共に報告された。

20

【0325】

肝炎及びヒト免疫不全ウイルス(HIV)血清学が、スクリーニング来診時に実施された。B型肝炎表面抗原(HBsAg)及びB型肝炎コア抗原に対する抗体の存在、C型肝炎ウイルス抗体、HIV-1及びHIV-2がイムノアッセイによって決定された。スクリーニングアッセイが陽性として報告されたが、確認アッセイが陰性である場合、アッセイは陰性とみなされた。

30

【0326】

結核菌を有する潜伏感染についてのスクリーニングを中央ラボで、スクリーニング来診時に採られた全血を用いてQuantiferON(登録商標)GoldインビトロIFNガンマ放出アッセイを使用して実施した。サンプル処理が、中央ラボへの発送の前にローカルラボで必要とされた；詳細はラボマニュアルに提供されている。あるいは、BCGワクチン接種を受けていなかった患者は、PPD皮膚テストがその場で実施された。

40

【0327】

血清補体C3及びC4成分のレベルがイムノアッセイによって決定された。補体の50%総溶血能(CH50)が増感赤血球の溶解物によって決定された。補体サンプルの処理説明はラボマニュアルに提供されている。

【0328】

スクリーニング来診時にANAの存在及び力価が中央ラボで間接免疫蛍光顕微鏡検査によって評価された。他の関連自己抗体がスクリーニング時に及び試験中の様々な時間点でイムノアッセイによって中央ラボで測定され、dsDNA及び抽出可能なりボヌクレオタンパク質Ro(SSA)、La(SSB)、Sm、及びRNPに対する抗体を含んだ。抗

50

リン脂質自己抗体パネルは、カルジオリピンに対する抗体（I g G及びI g M特異性は個々に報告された）及び抗ベータ-2-糖タンパク質（I g G及びI g M）の測定を含んだ。

【0329】

P K分析では、ロンタリズマブの血清レベルが、有効イムノアッセイを使用して試験中の様々な時間点で測定された。サンプルは、試験薬物の投与の前に採られた。ロンタリズマブに対する抗体が、有効なイムノアッセイを使用して試験中の様々な時間点で測定された。

【0330】

安定化全血が試験中の様々な時間点でRNA抽出及びIRGの発現の測定のために採取され、治験薬物のインビボ薬力学効果が評価された。アッセイの十分なRNAを確実にするために各時間点で2つのサンプルが採られた（PDサンプルRNA）。SLEに又はロンタリズマブの作用のメカニズムに関連する他の遺伝子の発現の測定のために、試験中の様々な時間点でRNA抽出のために更なる2つの全血サンプルが取得された（探索RNA）。PDバイオマーカー血清及び血漿サンプルが、後続のタンパク質分析のために試験中の様々な時間点で採られた。静脈切開術及び、調査員現場及びローカルラボでのRNA、血清及び血漿サンプルの処理の説明は、ラボマニュアルに提供されている。

【0331】

ロンタリズマブ試験IFN4575gを伴うDNAリポジトリサブ試験への参加を承諾した患者については、ランダム化来診時に全血サンプルが取得され、ゲノムDNAの抽出に使用された。サンプルの使用の更なる詳細はサブ-試験プロトコルに見出される。このサンプルの収集は、更なるインフォームドコンセントプロセスを要した。

【0332】

全血サンプルが、フローサイトメトリーによって末梢血リンパ球サブセットについてロンタリズマブの潜在効果を決定するために収集された。標準の免疫表現型血液が試験中の様々な時間点でTruCountバキュテナーにおいてT細胞数（CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺）、B-細胞数（CD19⁺）、及びNK細胞数（CD16⁺、CD56⁺）のために収集され、中央ラボでフローサイトメトリーによって分析された。結果が、総リンパ球数のパーセンテージ及び血液量あたりの絶対細胞数として報告された。これらの同じ時間間隔で、更なるサブセット及び活性化マーカーの評価が、Immune Tolerance Networkに委託された専門ラボによって実施される。これらの更なるフローサイトメトリー試験はアメリカ合衆国本土内に位置する調査員現場の患者に限られ、ここでは血液サンプルは静脈穿刺の24時間以内に専門ラボに輸送される。治療前ベースラインサンプルが集められない場合は（例えばエラー、サンプルの取り扱いミス等により）、後続探索フローサイトメトリーサンプルは取得されなかった。

【0333】

3.5.3 治療中の評価

治験薬の投与のための来診は、試験のパート1中（IV投与）は4週間毎に、試験のパート2中（SC投与）は2週間毎に生じた。スケジュールの問題（例えば、患者又は調査員現場スタッフの休暇）のために指定間隔を超える必要があった場合、スポンサーのメディカルモニター又は被指名人の事前の承認により許可された。

【0334】

3.5.4 治療後及び早期中止評価

試験の治療フェーズを完了した患者は（24週目）、3つの後続する来診時に4ウィークリー間隔（28、32、及び36週目）で安全性及び効果の更なる評価に戻った。36週目の後、これらの患者は重篤な有害事象、併用薬、持続疾患活動性測定、安全性ラボモニタリング、ATA、及びPK及びPDサンプリングの評価のために、48、60、及び72週目に3つの更なる来診のために12週間毎にクリニックに戻った。24週目より前に治療期間を中止した患者は、治験薬の最終投与後、4週間以内にクリニックに戻ることが求められた；この来診時に早期中断の評価が行われた。この試験への参加への承諾が取り下げられた場合を除き、24週目の前に治療フェーズを中断した患者は、様々な評価が

10

20

30

40

50

なされる6つの追跡来診のために戻った。

【0335】

3.9 アッセイ方法

ルーチンの安全性ラボサンプルに加えて、次のサンプルが試験を通して様々な時間点で全患者から集められた：

- ・PK、ATA、及びバイオマーカー分析のための血清及び血漿サンプル。ロンタリズムブレベルがELISAで測定された。ATAレベルが架橋イムノアッセイで測定された。探索バイオマーカーがイムノアッセイを使用して測定された。

- ・全血サンプルがPD及びバイオマーカー分析のためのRNA抽出のために集められた。RNAが全血Pa x g e n eサンプルから抽出された。相補DNAが逆転写と、その後の定量的PCR（各IRGについてプライマー-プローブを有するカスタムメイドのTaqMan（登録商標）Low Density Array cardsにおいて実施される）によって生成された。

- ・薬理ゲノミクス分析のためのDNA抽出のための全血サンプル(任意；ロンタリズムブ [rh uMAb IFNalpha]試験IFN4575gを伴うDNA Repository Substudyへの参加に承諾している患者に適用される)。

- ・フローサイトメトリー分析のための全血サンプル。

【0336】

3.10 統計方法

効果分析は、ランダム化に含まれ、少なくとも一投与の試験治療を受け、そして少なくとも一つのベースライン後効果評価を行った全患者を含み、患者は彼らがランダム化された治療アームに割り当てられた。

【0337】

安全性分析は、ランダム化に含まれ、そして少なくとも一投与の試験治療を受けた全患者を含み、患者は実際に受けたレジメンを伴う治療アームに割り当てられた。

【0338】

3.10.2 治療グループ比較性の分析

人口統計学的及びベースライン特性、例えば年齢、性別、人種/民族性、体重、身長、SLEの期間、BILAG 2004インデックススコア、SELENA-SLEDAIスコアを治療グループごとにまとめた。継続データ（例えば、年齢、体重、及び身長）を、記述統計学（平均、標準偏差、中央値、最小、及び最大）を使用してまとめた。カテゴリー的データ（例えば人種/民族性、及び性別）については、各カテゴリーにおける患者の数及びパーセンテージを治療グループごとに表した。

【0339】

3.10.3 効果分析

a. 一次効果エンドポイント

中程度～重度のSLE患者における徴候及び症状を改善するための、それぞれ静脈内に及び皮下に投与されるロンタリズムブの2投与のレジメンの能力を、一次エンドポイントセクション（セクション2.1を参照）に定義されるように24週目のBILAGインデックス応答によって評価した。

【0340】

24週目のロンタリズムブ又はプラセボのどちらかの投与による治療に対する応答者の割合の差異として定義される治療効果サイズの点推定を決定し、90%両側信頼区間であった。探索仮説検定を実施し、統計的有意性は $\alpha = 0.1$ レベルで判断された。

【0341】

一次エンドポイントの探索分析として、ロジスティック回帰モデルがロンタリズムブアームと組合せ（IV及びSC）プラセボアームとを比較するために使用された。モデルは共変数として治療、人種、免疫抑制剤（はい/いいえ）の過去の使用、及びベースラインISMスコアを含んだ。統計的有意性は $\alpha = 0.10$ レベルで判断された。

【0342】

b. 二次効果 エンドポイント

二次効果エンドポイントは次を含んだ：

24週目又は試験の中断までのベースラインからのBILAGインデックスグローバルスコアの時間-補正AUC。補正治療差異はANCOVAモデルを使用して推定された。

治療不成功ステータス

活動性アーム対組合せプラセボアームにおける治療不成功として分類される患者の割合間の非補正差異の95%信頼区間を算出した。治療不成功として分類される患者の割合における補正差異も、ロジスティック回帰モデルを使用して推定された。

治療不成功までの時間

層別化Cox比例ハザードモデルを使用してプラセボグループに対する各ロタリズマブアームのハザード比の点推定を算出し、95%信頼区間であった。

10

【0343】

他の二次又は探索エンドポイントを上記のものと類似の方法によって分析した。

【0344】

3.10.5 薬物動態及び薬力学分析

ロタリズマブ及びATAの薬物動態の決定及び特徴付けのために血清サンプルを全患者から得た。サンプルを試験中の様々な時間点で取得した。患者が試験から早期に撤退する場合、血液サンプルをATA及びPK決定のために取得した。

【0345】

IFN調節遺伝子の測定を、定量的RT-PCR分析を使用して全血RNA調製物から投与前及び投与後の時間点で評価した。遺伝子発現における変化を、PKデータ及び臨床データに関して評価した。更なるPK及びPD分析を必要に応じて実施した。

20

【0346】

3.10.6 欠測データの処理

24週目の治療応答の決定では、早期に試験を中断した患者(24週目より前)を非応答者と考えた。継続エンドポイントの欠測値をlast available observation forwardを実施することによって、又は他のインプテーション技術の使用によってインプットした。不十分な量のベースライン後測定の患者は、24週目の効果エンドポイントの分析から除外される。

【0347】

実施例2 中間分析

30

静脈内にロタリズマブ又はプラセボを受けた患者からの24週間での治療効果を下の表6-12に示す。表6はSRIインデックスを使用したISMステータスによる治療効果(%応答者)を示す。表7はSRIインデックスを使用したENAステータスによる治療効果(%応答者)を示す。表8はISMステータスによる治療効果(ベースラインからのBILAG Globalスコアにおける変化)を示す。表9はISMステータスによる治療効果(ベースラインからのSELENA-SLEDAIスコアにおける変化)を示す。表10は関節炎の存在に基づき、SELENA-SLEDAI及びBILAGインデックスを使用したENAステータスによる治療効果を示す。表11は関節腫脹数に基づき、ENAステータスによる治療効果を示す。表12は皮膚粘膜発疹における変化に基づきSELENA-SLEDAI及びBILAGインデックスを使用したENAステータスによる治療効果を示す。

40

表 6

	統計	PLC IV	750mg IV	デルタ(90% CI)	p 値
全て N=120	N n (%) 90% CI	41 14 (34.2%) 22.0%、46.3%	79 37 (46.8%) 37.6%、56.1%	12.8% -2.3%、28%	0.184
ISM hi N=92	N n (%) 90% CI	30 13 (43.3%) 28.5%、58.2%	62 25 (40.3%) 30.1%、50.6%	-3.1% -21.1%、14.9%	0.78
ISM lo N=28	N n (%) 90% CI	11 1 (9.1%) 0.5%、36.4%	17 12 (70.6%) 47.8%、87.6%	61.5% 38.4%、84.6%	0.0021

10

表 7

	統計	PLC IV	750mg IV	デルタ(90% CI)	p 値
全て	N n (%) 90% CI	41 14 (34.2%) 22.0%、46.3%	79 37 (46.8%) 37.6%、56.1%	12.8% -2.3%、28%	0.184
ENA+	N n (%) 90% CI	18 6 (33.3%) 15.1%、51.6%	55 20 (36.4%) 25.7%、47.0%	3.4% -18.0%、24.7%	0.80
ENA-	N n (%) 90% CI	23 8 (34.8%) 18.5%、51.1%	24 17 (70.8%) 55.6%、86.1%	34.6% 12.3%、57.0%	0.019

20

30

表 8

	統計	PLC IV	750mg IV	デルタ (90% CI)	ANCOVA p 値
全て	N 平均 (SD) 90% CI の平均 中央値	41 - 5.1 (5.0) -6.4、-3.8 - 4	79 -4.6 (5.9) -5.7、-3.5 - 4	0.5 -1.1、2.1	0.59
ISM hi	N 平均 (SD) 90% CI の平均 中央値	30 -5.4 (5.2) -7.0、-3.8 -5.0	62 -4.0 (6.0) -5.3、-2.8 -3.0	0.7 -1.1、2.6	0.51
ISM lo	N 平均 (SD) 90% CI の平均 中央値	11 -4.4 (4.8) -7.0、-1.8 -2.0	17 -6.5 (5.1) -8.6、-4.3 -8.0	-0.8 -4.0、2.4	0.66

40

表 9

	統計	PLC IV	750mg IV	デルタ (90% CI)	ANCOVA p 値
全て	N 平均 (SD) 90% CI の平均 中央値	41 -2.7 (4.3) -3.9、-1.6 - 3	79 -3.5 (4.4) -4.4、-2.7 - 4	-0.5 -1.8、0.9	0.56
ISM hi	N 平均 (SD) 90% CI の平均 中央値	30 -2.9 (4.4) -4.3、-1.6 - 4	62 -3.3 (4.8) -4.3、-2.3 - 4	- 0.0 (-1.7、 1.7)	>0.99
ISM lo	N 平均 (SD) 90% CI の平均 中央値	11 -2.2 (4.1) -4.4、0.1 -2.0	17 -4.4 (2.5) -5.4、-3.3 -4.0	-2.1 -4.0、 -0.2	0.076

10

表 10

		SELENA ARTHRITIS Present→Not Present*		BILAG A 又は B → C or better	
		PLC (%)	ACT (%)	PLC (%)	ACT (%)
IV コホー ト 24 週目の 応答	All	52.6	56.3	56.1	52.8
	ENA-	41	66.7	56.5	60

20

表 11

ENA グル ープ	治療グル ープ	変数	N	平均	中央値
ENA-	750mg IV	BL の関節腫脹の数	21	4.0	4.0
		24 週目の関節腫脹の数	20	1.8	1.0
		BL からの変化	20	-2.3	-2.0
	プラセボ IV	BL の関節腫脹の数	21	6.0	6.0
		24 週目の関節腫脹の数	21	2.8	1.0
		BL からの変化	21	-3.2	-3.0
ENA+	750mg IV	BL の関節腫脹の数	50	4.7	4.0
		24 週目の関節腫脹の数	49	2.4	1.0
		BL からの変化	49	-2.3	-2.0
	プラセボ IV	BL の関節腫脹の数	15	4.7	5.0
		24 週目の関節腫脹の数	15	2.1	1.0
		BL からの変化	15	-2.7	-2.0

30

40

表 12

		SELENA RASH 存在 → 非存在*		BILAG A 又は B → C or better	
		PLC (%)	ACT (%)	PLC (%)	ACT (%)
IVコホート 24週目の 応答	全て	12.5	14.8	39.4	27.7
	ENA-	15.8	17.7	40	35

10

【0348】

実施例3 - 患者におけるISMシグナチャ

次のプロトコルは、どの患者がISM^l°又はISM^hiであるかの決定のための様々なIRG遺伝子を測定するためにとられうる工程の実施例として提供される。

【0349】

材料

この実施例では、IRG遺伝子Herc5、Tyk1及びEPSTI1のRT-PCRのためのプライマー及びハウスキーピング遺伝子トランスフェリン受容体(TRFC)が使用されうる。

【0350】

20

オリゴヌクレオチド配列

順方向及び逆方向プライマーのオリゴヌクレオチド配列、及び使用された色素コンジュゲートプローブを下に示す。

【0351】

全配列を5' - 3'の方向において示す。

EPSTI-1 (NM_001002264)

プローブ: TGCTCTTGCTGCTGCCGTTTTCAGT (配列番号: 23)

順方向: AGGCAGAAAGAAAACAGAAAATTGC (配列番号: 24)

逆方向: GTGTTTCAGTCTGGTGGATTTTGG (配列番号: 25)

【0352】

30

HERC5 (NM_016323)

プローブ: CTGCCGGAGAAAGCCACAGCATGG (配列番号: 26)

順方向: ACCTCGCAGGAGTACCCTTG (配列番号: 27)

逆方向: GCCACCACAAGCGACAAATTC (配列番号: 28)

【0353】

TYKI又はCMPK2 (NM_207315)

プローブ: CGAAGGACTGGATGCCACGGGTAAA (配列番号: 29)

順方向: GAAAGTTCCAGGTTGTTGCCA (配列番号: 30)

逆方向: TGAATCTGCCACTGACTGGG (配列番号: 31)

【0354】

40

RNA単離

SLE患者RNAは製造者のプロトコルに従ってRNeasy Mini Kit (Qiagen、#74124)を使用したPBMCから又はPAXgene Blood RNA Kit (Qiagen、#762164)を使用したPAX遺伝子管に採取された全血から単離されうる。オンカラムDNase治療が両プロトコルにおいて使用されうる。RNAはNanoDrop (登録商標) ND-1000分光光度計を使用して定量化されうる。

【0355】

cDNA合成

1 µgインプットRNAが、製造者のプロトコルに従うiScript cDNA Synthesis Kit (Bio-Rad、#170-8890)による第一ストランド合成に使用されうる。

【0356】

50

qPCR (RT-PCR) プロトコル:

10 μ l PCR 反応物が ABI PRISM (登録商標) 7900HT Sequence Detection System において 384-ウェルプレートフォーマットを使用して二つ組において実施されうる。cDNA は開始 RNA 濃度に基づき 5 ng/ml の濃度まで希釈され得、10 ng が 10 μ l 反応物あたりに使用されうる (1 ng/ μ l の最終鋳型濃度)。TaqMan (登録商標) Universal PCR Master Mix (ABI、#4304437) がデフォルト熱サイクル条件と共に製造者のプロトコルに従い使用されうる。プライマー及び Taqman プローブが Beacon Designer 6.0 を用いて設計され得、100 nM の最終濃度で使用されうる。

【0357】

10

分析:

IRG 検出データはハウスキーピング遺伝子に対して正規化されうる。この実施例では、デルタ Ct (DCt) が TFR C に対して各遺伝子について算出されうる。ISM スコアがここに記載されるように算出されうる。

【0358】

他の方法:

あるいは、全血が PAXgene (登録商標) 血液管を使用してループス患者から採取され、PAXgene (登録商標) Blood RNA Kit IVD (PreAnalytix) を使用して抽出されうる。次いで RNA サンプルが cobas z 480 analyzer (Roche Diagnostics) を使用してリアルタイム PCR 熱サイクルで分析されうる。例えば Tyk1、EPST1 及び HERC5 の mRNA がこのように分析され得、各 IRG 反応に対して正規化するためにハウスキーピング遺伝子 TFR C の mRNA レベルが使用される。

20

【0359】

実施例 4 - 抗 dsDNA 及び ISM 分析の結果

ロントリズマブ治療サイクルの開始の前に、実施例 1 に記載のフェーズ II 試験 (ROSE 試験) に参加するループス患者からの生物学的サンプルを取得し、TYK1、HERC5 及び EPST1 及びハウスキーピング遺伝子 TFR C の IRG 遺伝子発現について、また抗 dsDNA 抗体について分析した。健常患者からの生物学的サンプルを同様に処理した。

【0360】

30

抗 dsDNA IgG 試験を、AtheNA Multi-Lyte (登録商標) ANA-II PLUS Test System Kit (manufactured by Inverness Medical Inc., Raritan, New Jersey) を使用して血清サンプルにおいて実施した。IRG を cobas z 480 analyzer (Roche Diagnostics) を使用して qPCR で三つ組において分析した。得られた IRG Ct データをハウスキーピング遺伝子 (例えば、TFR C) の得られた Ct データに対して正規化し、DCt 値を得た。 $(DCt = Ct(\text{ISM 遺伝子}) - Ct(\text{ハウスキーピング遺伝子}) / \text{反応})$ 。全 DCt の平均値をその患者について算出した。

【0361】

患者の二峰性分布を、観察された IRG 遺伝子発現の量に基づいて観察し (平均 DCt)、その分布を患者の低及び高 IRG 発現グループ間で異なるカットオフ (「1」で表す) に対して更に特徴づけた (図 9)。この場合における低発現 IRG 母集団は一般的に、(1) 健常人の IRG の発現レベルの値 $\times 1.5$ 未満又は (2) 健常患者における同じ IRG の発現レベルの中央値に対して 2 標準偏差未満である平均 DCt を有するとして記述されうる。低発現 IRG 母集団は一般的に「ISM^l」と呼ばれ、高発現 ISM 母集団は一般的に「ISM^h」と呼ばれる。

40

【0362】

インターフェロンアルファ阻害剤による治療の前の患者の ISM^l 又は ISM^h ステータスに関係なく、ISM^l 又は ISM^h 患者が一般的に類似な SRI、BILAG 及び / 又は SLEDAI 臨床スコアを有することが観察された。

【0363】

50

BILAG 応答インデックス / SRI スコアに基づくロンタリズマブ治療に対する個々の奏効率を個々のIRG発現ステータス(すなわち、ISM^{l o}又はISM^{h i})と適合させ、次の観察を得た。

表 13

	IV		SC		プール	
	P (n=41)	R 750mg (n=79)	P (n=38)	R 300mg (n=77)	P (n=79)	R (IV+SC) (n=156)
BILAG 応答インデックス						
全て	34%	38%	47%	53%	41%	46%
ISM 高	37%	40%	40%	46%	38%	43%
ISM 低	27% (3/11)	29% (5/17)	62% (8/13)	81% (13/16)	46% (11/24)	55% (18/33)
SRI						
全て	41%	48%	47%	53%	44%	51%
ISM 高	50%	42%	44%	48%	47%	45%
ISM 低	18% (2/11)	71% (12/17)	54% (7/13)	75% (12/16)	38% (9/24)	73% (24/33)

【 0 3 6 4 】

結果は、ISM低患者におけるIV及びSCのSRI奏効率の増加の可能性を示唆し、この結果は下に詳細に記載するように更に分析された。さらに、ISMスコア及びdsDNA抗体力価に基づく患者の更なる分析は、3つの患者母集団 - ISM^{l o}、ISM^{h i} / dsDNA^{l o} (200 IU)、又はISM^{h i} / dsDNA^{h i} (図10及び25)があることを示した。これらの患者母集団の更なる分析は、ISM^{l o}に加えて、ISM^{h i} / dsDNA^{l o} (200 IU) シグナチャがロンタリズマブ及び他のインターフェロン阻害剤に対する応答性の予測となりうることを示唆する。図25及び表14を参照のこと。

【 0 3 6 5 】

78パーセントの患者が200IU未満の抗dsDNA力価又はISM^{l o}を有するとして分類された。これらの患者は、ISM^{h i}であり、200IUより大きい抗dsDNA力価を有する患者よりよく応答した。表14を参照のこと。

表 14

SRI-4	ISM 低	ISM 高、dsDNA≤200	ISM 高、dsDNA>200
ロントリズマブ (IV+SC)	73% (24/33)	53% (47/88)	23% (8/35)
Pbo (IV+SC)	38% (9/24)	46% (18/39)	50% (8/16)
SRI-4 (SELENA SLEDAI からの血清学項目を除く)			
SRI4	ISM 低	ISM 高、dsDNA≤200	ISM 高、dsDNA>200
ロントリズマブ (IV+SC)	76% (25/33)	64% (56/88)	29% (10/35)
Pbo (IV+SC)	42% (10/24)	46% (18/39)	56% (9/16)

10

Rose 試験からの 24 週目の SRI-4 奏効率を下の表に示す。

観察/ 非補正率	Pbo IV	750mg IV	Pbo SC	300mg SC	Pbo (IV+SC)	Ront (IV+SC)	治療差異 (90% CI)	p 値*
ISM 低	18% (2/11)	71% (12/17)	54% (7/13)	75% (12/16)	38% (9/24)	73% (24/33)	35% (15%、56%)	0.0066
ISM 低/ dsDNA≤200 IU	43% (13/30)	53% (36/68)	42% (14/33)	66% (35/53)	42.9% (27/63)	58.7% (71/121)	16% (3%、28%)	0.0341
抗 ENA-	43% (10/23)	75% (18/24)	64% (9/14)	68% (21/31)	51.4% (19/37)	70.9% (39/55)	20% (3%、36%)	0.0734

20

*投与モード (IV/SC)による層別化による CMH p 値

抗 ENA ステータス で補正された割合 **	Pbo IV	750mg IV	Pbo SC	300mg SC	Pbo (IV+SC)	Ront (IV+SC)	治療差異** (90% CI)	p 値**
ISM 低	17.5%	73.6%	54.4%	73.9%	36.9%	73.7%	37% (18%、56%)	0.0055
ISM 低/dsDNA≤200 IU	41.4%	60.4%	43.3%	64.8%	42.4%	62.7%	20% (8%、33%)	0.0088

30

** Pbo/Ront IV+SC グループの割外も IV 対 SC で層別化される; 抗 ENA ステータス及び投与モード (IV/SC) による層別化による CMH p 値。

【 0 3 6 6 】

実施例 5 - ロントリズマブ治療後の S R I の低減

40

実施例 1 に記載のフェーズ 2 試験からの患者奏効率を異なる応答基準で評価した。下の表 1 5 及び 1 6 はプラセボと比較した 3 0 0 m g / 2 w S C 治療グループにおける S R I - 4、S R I - 5、S R I - 6、及び S R I - 7 として定義される応答基準及び奏効率を示す。下に示すように、S C 治療グループの応答は、さらに厳しい応答基準でより明瞭に検出された。

表 15. 応答基準 SRI-4、SRI-5、SRI-6 及び SRI-7

	SRI-4 (SRI)	SRI-5	SRI-6	SRI-7
SELENA-SLEDAI スコアの低減	4	5	6	7
新規 BILAG A 又は 新規 BILAG B	0 ≤1	0 ≤1	0 ≤1	0 ≤1
PGA の悪化(%)	≤10	≤10	≤10	≤10
治療不成功	No	No	No	No

10

表 16. 24 週のエンドポイントのフェーズ 2 試験の奏効率

エンドポイント	Pbo SC (n=38)	300 mg SC (n=78)	補正 Tx 差異* (90% CI)
SRI-4	47%	53%	6.5% (-9.2, 22.2)
SRI-5	34%	48%	14.6% (-0.1, 29.2)
SRI-6	32%	48%	17.2% (2.6, 31.7)
SRI-7	21%	35%	14.6% (0.1, 28.0)

20

*層別化要因で補正:免疫抑制剤及び人種/民族性の事前使用

【 0 3 6 7 】

加えて、下の表 1 7 は I S M 低サブグループが高い奏効率を示したことを示す。図 2 3 及び 2 4 も参照のこと。

30

表 17. 24 週のエンドポイントフェーズ 2 試験の奏効率

エンドポイント	Pbo (IV+SC) n=24	Tx (IV+SC) n=33	絶対 Tx 差異	補正 Tx 差異*
SRI-4	37.5% (9)	72.7% (24)	35.2% p**=0.014	36.2% p**=0.007
SRI-5	20.8% (5)	54.6% (18)	33.8% p**=0.014	35.1% p**=0.007
SRI-6	20.8% (5)	54.6% (18)	33.8% p**=0.014	35.1% p**=0.007
SRI-7	16.7% (4)	30.3% (10)	13.6% p**=0.35	14.8% p**=0.20

40

**フィッシャー直接 p 値.

【 0 3 6 8 】

実施例 6 紅斑の予測

紅斑は、新規の又は悪化した臨床徴候及び症状及び / 又はラボ測定を含む、一又は複数

50

の臓器系における疾患活動性における急性の測定可能な増加によって同定されうる。それは査定者によって臨床的に有意であるとみなされなければならない、通常治療における変更又は増加が少なくとも考えられるだろう。(Ruperto et al., International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus* (2011) 20: 453-462を参照のこと)。従って、紅斑は免疫障害と診断された患者における疾患活動性の発生を指す; SLEの臨床介入試験では、紅斑はLupus [1999] 8(8):685-91においてSELENA-SLEDAI Flare Index (SFI)として、また改訂形態(SFI-R)においてArthritis & Rheumatology [2011] 63(12): 3918-30において公開された基準に基づいて軽度、中程度又は重度として分類される。実施例1に記載のプロトコルに従い、SELENA-SLEDAIは、2つの免疫学的検査を含む16の臨床症状及び8つのラボ測定に基づく疾患活動性の複合評価のために使用され、0~105までの可能な範囲の全体スコアを有する。

10

【0369】

図11-21に示すように、インターフェロン制御遺伝子発現レベル(-デルタCT又は-DCTユニット)が、定量的PCRによって投与前及び投与後時間点で測定された。患者は2つのカテゴリに分けられた; 16週目に中程度~重度の紅斑を有したもの(n=23、赤線)及び紅斑を示さなかった残りの患者(黒線)。16週目の紅斑に先行して、平均IRG発現レベルは上昇し、これらの遺伝子は限定するものではないがHERC5、EPSTI1、CMPK2、IFI27、IFI44、MX1、IFIT1、OAS1、OAS2、及びOAS3を含む。示す線は、ベースライン以降の発現の平均及び平均の標準誤差を表し、活動性グループのみのIV及びSCコホートからの患者を含む。従って、この実施例は、IRGが患者における紅斑の発生を予測するために使用できることを示す。

20

【0370】

実施例7 - 二次評価

この実施例は副腎皮質ステロイド回避及び紅斑の低減に対するロントリズマブの利点を示す。

【0371】

副腎皮質ステロイド回避

中程度又は重度の疾患を有する患者が、副腎皮質ステロイドを完全に漸減させることはしばしば困難であり、これは長期罹患を導き、早期心血管死亡率に寄与しうる。(Hahn, B H. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med* 2003 Dec 18; 349(25):2379-80)。長期副腎皮質ステロイド治療に伴う罹患は、骨粗鬆症、無血管性骨壊死、クッシング様特性、皮膚変化、筋消耗及び脱力、容易な瘡形成及び多くの他の合併症を含む。従って、ロントリズマブ治療の副腎皮質ステロイド回避効果が調査された。

30

【0372】

試験終了までに、例えば<10mgプレドニゾン/日によって有意な臨床応答を達成する患者の割合によって測定される、ロントリズマブを受けている被験体における副腎皮質ステロイド回避。患者は、ここに記載されるようにそれらを漸減させた。図22aに示すように、<10mgプレドニゾン又はプレドニゾン等価物/日を使用中にSRI-4応答を達成した患者のパーセントが全参加者において得られ、プラセボと比較してISM¹。グループにおいて明瞭だった。

40

【0373】

紅斑の低減

紅斑率又は紅斑までの時間における低減が、臨床的に重要な転帰と考えられた。例えば、ループス腎炎の紅斑の頻度及び重症度における増加は、転帰の悪化と相関する。したがって、紅斑の割合及び/又は紅斑までの時間における低減が効果エンドポイントとして評価された。患者は、ここに記載のように紅斑について評価された。図22bに示すように、ロントリズマブ(IV又はSCどちらか)による治療は、治療期間と共に、プラセボと比較してSELENA-SLEDAI紅斑率における低減及び紅斑までの長い時間をもた

50

らした。

【0374】

実施例8有害事象

この抗IFN α 抗体による最も一般的な有害反応は、皮下投与による注射部位反応だった。

【0375】

有害事象により治療を中断した患者の割合は、この抗IFN α 抗体を受けた患者では4%、プラセボ-治療患者では5%だった。有害事象のまとめを表18に示す。プラセボ及び積極的グループ間の全体の有害事象は同等だった。

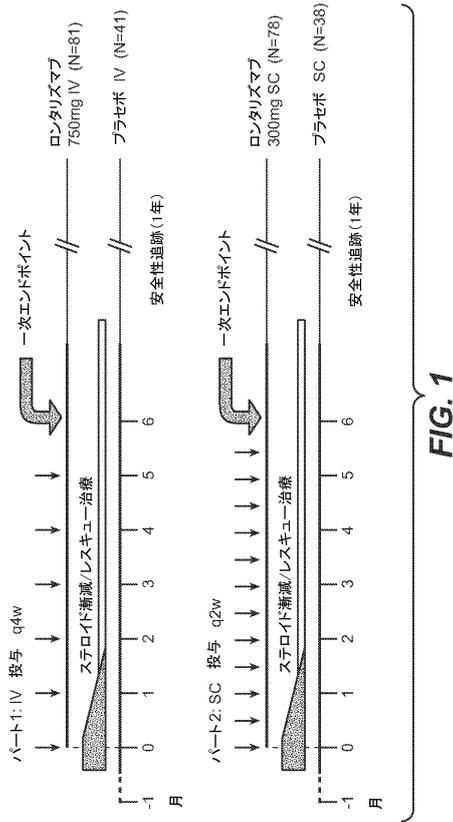
表 18

有害事象	プラセボ	活動性
<i>N</i>	79	159
AEs	84%	79%
重篤な AE	11%	10%
Gr \geq 3 AE	15%	15%
感染 AE	49%	52%
Gr \geq 3 感染	5%	2%
薬物中断 AE	5%	4%

10

20

【 図 1 】



【 図 2 】

FIG. 2

	PLC IV (n=41)	750mg IV (N=81)
年齢 (年) (平均)	38.4	37.3
女性	95.1%	92.6%
民族性 (ヒスパニックvs他)	31.7%	42%
人種 (%)		
白人	41.5%	50.6%
アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	29.3%	33.3%
黒人又はアフリカ系アメリカン	17.1%	11.1%
アジア	2.4%	1.2%
ネイティブハワイアン/太平洋諸島系	7.3%	0
NA	0	3.7%
人種/民族性: 黒人/アフリカ系アメリカン又はヒスパニック	48.8%	50.6%
体重, Kg (平均)	80.8	73.1
immunos (IVRS) の過去の使用	63.4%	65.4%
SLE 期間, 年 (平均)	6.2	6.3
スクリーニング時のBILAGインデックス		
>= 2 A	4.9%	9.9%
>= 1 A	68.3%	66.7%
>= 1 A又は2 B	100%	100%
BILAGインデックスグローバルスコア (平均)	11.0	11.0
SELENA SLEDAI スコア (平均)	9.6	10.2
PGA スコア (平均)	59.2	59.7
ANA 陽性 (>=1:80)	90.2%	96.3%
抗 ENA (Ro/La/Sm/RNP) +	43.9%	67.9%
ISM 陽性 (ISM >= 1)	73.2%	77.8%
抗 dsDNA 幾何平均 陽性 (>=30)	72.6 65.9%	59.7 60.5%
補体 C3 平均 低 (<90)	101.7 36.6%	108.5 28.4%
補体 C4 平均 低 (<10)	17.5 31.7%	16.5 21%
12M以内のループ治療		
Plaqueenil	68.3%	69.1%
IV 副腎皮質ステロイド	8.8%	8.2%
MTX, MMF, 又は AZA	53.7%	60.5%
シトキサン	12.2%	1.2%
スクリーニング中の副腎皮質ステロイド >10 mg/日 プレドニゾン 平均の1日の投与, mg (平均)	22.0% 31.7% 8.7	13.6% 35.8% 10.7
国		
USA	51.2%	49.4%
コロンビア	24.4%	32.1%
アルゼンチン	0	0
メキシコ	0	0
ポーランド	24.4%	14.8%
ロシア	0	3.7%

【 図 3 A 】

	PLC IV (n=41)	750mg IV (N=81)	PLC ISMhi (n=30)	750mg ISMhi (n=17)	750mg ISMlo (n=62)	ISMlo	ISMhi
年齢 (年) (平均)	38.4	37.3	35	44	36	44.5	35.6
女性	95.1%	92.6%	100%	94%	92%	97%	93%
民族性 (ヒスパニックvs他)	31.7%	42%	18%	18%	48%	17%	45%
人種 (%)							
白人	41.5%	50.6%	40%	65%	48%	55%	45%
アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	29.3%	33.3%	30%	24%	34%	28%	33%
黒人又はアフリカ系アメリカン	17.1%	11.1%	20%	0%	13%	0%	15%
アジア	2.4%	1.2%	3%	0%	2%	0	2%
ネイティブハワイアン/太平洋諸島系	7.3%	0	7%	6%	0%	3%	2%
NA	0	3.7%	0	9%	3%	7%	2%
人種/民族性: 黒人/アフリカ系アメリカン又はヒスパニック	48.8%	50.6%	27%	24%	58%	24%	58%
体重, Kg (平均)	80.8	73.1	102	73	85	71	90.5
immunos (IVRS) の過去の使用	63.4%	65.4%	55%	67%	53%	55%	68%
SLE 期間, 年 (平均)	6.2	6.3	7	6	11	9.3	5.3
スクリーニング時のBILAGインデックス							
>= 2 A	4.9%	9.9%	3%	12%	10%	10%	8%
>= 1 A	68.3%	66.7%	67%	65%	69%	69%	67%
>= 1 A又は2 B	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
BILAGインデックスグローバルスコア (平均)	11.0	11.0	10.2	11.3	12.6	10.5	11.6
SELENA SLEDAI スコア (平均)	9.6	10.2	10.0	9.5	10.4	10.1	10.0
PGA スコア (平均)	59.2	59.7	62	58	54	57	60

FIG. 3A

【 図 3 B 】

	PLC IV (n=41)	750mg IV (N=81)	PLC ISMlo (n=11)	750mg ISMlo (n=17)	750mg ISMhi (n=62)	ISMlo	ISMhi
ANA 陽性 (>=1:80)	90.2%	96.3%	73%	94%	97%	86%	97%
抗 ENA (Ro/La/Sm/RNP) +	43.9%	67.9%	9%	24%	82%	17%	73%
ISM 陽性 (ISM >= 1)	73.2%	77.8%	0	100	100	0	100
抗 dsDNA 幾何平均 陽性 (>=30)	72.6 65.9%	59.7 60.5%	21 27%	29 47%	77 66%	25 38%	85 70%
補体 C3 平均 低 (<90)	101.7 36.6%	108.5 28.4%	126 9%	126 12%	103 34%	125 10%	100 38%
補体 C4 平均 低 (<10)	17.5 31.7%	16.5 21%	24 0%	20 6%	15 26%	21 3%	15 31%
スクリーニング中の免疫抑制剤の使用							
AZA	12%	10%	9%	6%	11%	7%	12%
MTX	15%	9%	18%	0	10%	7%	11%
MMF	0	1%	0	0	2%	0	1%
None	73%	80%	73%	94%	77%	86%	76%
12M以内のループ治療							
Plaqueenil	68.3%	69.1%	64%	94%	63%	83%	65%
IV 副腎皮質ステロイド	8.8%	8.2%	9%	0%	8%	3%	9%
MTX, MMF, 又は AZA	53.7%	60.5%	46%	41%	65%	45%	62%
シトキサン	12.2%	1.2%	9%	0	2%	3%	5%

FIG. 3B

【 図 4 A 】

	PLC IV (n=41)	750mg IV (N=81)	PLC ENA- (n=23)	PLC ENA+ (n=18)	750mg ENA- (n=24)	750mg ENA+ (n=55)	ENA-	ENA+
年齢(年)(平均)	38.4	37.3	39	37	41	36	40.3	36.3
女性	95.1%	92.6%	91%	100%	88%	95%	89%	96%
民族性(ヒスパニックvs他)	31.7%	42%	17%	50%	4%	42%	30%	44%
人種(%)								
白人	41.5%	50.6%	48%	33%	50%	53%	49%	43%
ヒスパニック	29.3%	33.3%	26%	33%	42%	27%	34%	29%
黒人	11.1%	17.1%	17%	17%	4%	15%	11%	20%
アジア	2.4%	1.2%	4%	0%	0%	2%	2%	1%
ネイティブハワイアン/太平洋諸島系	7.3%	3.7%	0	6%	0%	0%	2%	3%
NA	0	0	0	0	4%	4%	2%	4%
人種/民族性:黒人/アフリカ系 アメリカン又はヒスパニック	48.8%	50.6%	35%	67%	46%	53%	40%	56%
体重, Kg(平均)	80.8	73.1	81	73	79	69	85	70
immunos (VRS) の過去の使用	63.4%	65.4%	74%	50%	63%	67%	68%	63%
SLE 期間, 年(平均)	6.2	6.3	7	5	9	5	6.7	5.2
スクリーニング時のBILAG-インテックス								
>= 2 A	4.9%	9.9%	4%	6%	8%	11%	6%	10%
>= 1 A	68.3%	66.7%	70%	67%	58%	69%	64%	69%
>= 1 A vs 2 B	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
BILAGインテックス(平均)	11.0	11.0	10.9	11.2	10.6	11.1	10.7	11.1
SELENA SLEDAI スコア(平均)	9.6	10.2	10.0	9.1	9.8	10.4	9.9	10.1
PGA スコア(平均)	59.2	59.7	59	59	56	61	57	61

FIG. 4A

【 図 4 B 】

	PLC IV n=41	750mg IV n=81	PLC ENA- (n=23)	PLC ENA+ (n=18)	750mg ENA- (n=24)	750mg ENA+ (n=57)	ENA-	ENA+
ANA 陽性 (>=1:80)	90.2%	96.3%	87%	94%	92%	98%	89%	97%
抗 ENA (Ro/LE/Sm/RNP) +	43.9%	67.9%	0	100	0	100	0	100
ISM 陽性 (ISM > = 1)	73.2%	77.8%	57%	94%	46%	93%	51%	93%
抗 dsDNA	72.6	59.7	36	178	39	76	38	94
抗体平均	65.9%	60.5%	48%	89%	50%	67%	49%	73%
陽性 (>=30)								
補体 C3	101.7	108.5	109	92	129	101	117	99
平均	36.6%	28.4%	22%	56%	13%	36%	17%	41%
補体 C4	17.5	16.5	19	15	20	15	20	15
平均	31.7%	21%	17%	50%	13%	26%	15%	32%
スクリーニング中の免疫抑制剤の使用								
AZA	12%	10%	17%	6%	4%	13%	11%	11%
MTX	15%	9%	17%	11%	0	11%	9%	11%
MMF	0	1%	0	0	0	2%	0	1%
None	73%	80%	65%	83%	96%	75%	81%	77%
12M以内のループス治療	68.3%	69.1%	65%	72%	83%	64%	75%	66%
Plaquenil	9.8%	6.2%	17%	0	8%	6%	13%	4%
IV型免疫抑制剤	53.7%	60.5%	57%	50%	50%	64%	53%	60%
MTX, MMF, AZA	12.2%	1.2%	17%	6%	0	2%	9%	3%
シトキサン								

FIG. 4B

【 図 5 】

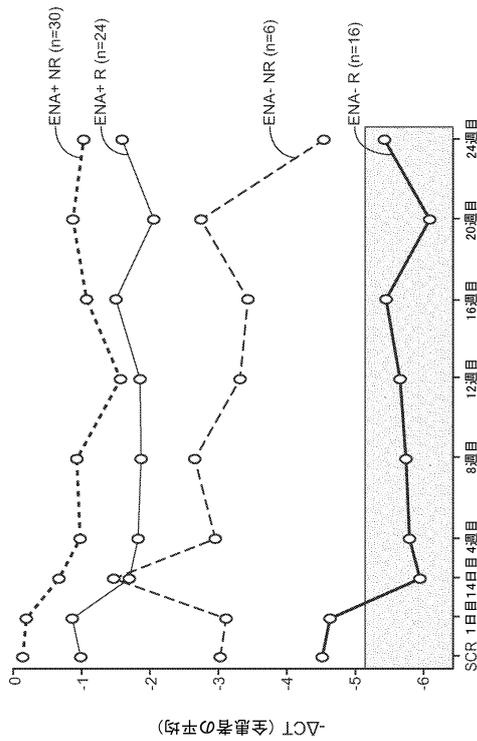


FIG. 5

【 図 6 A 】

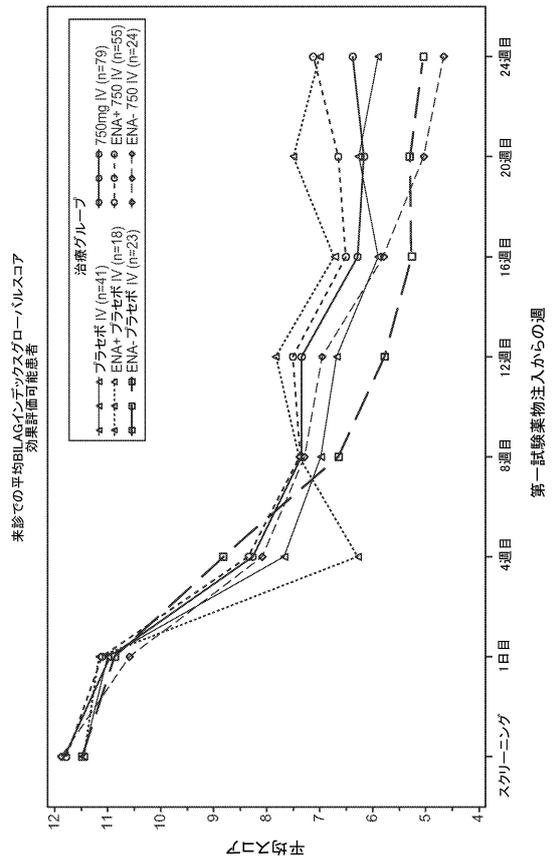


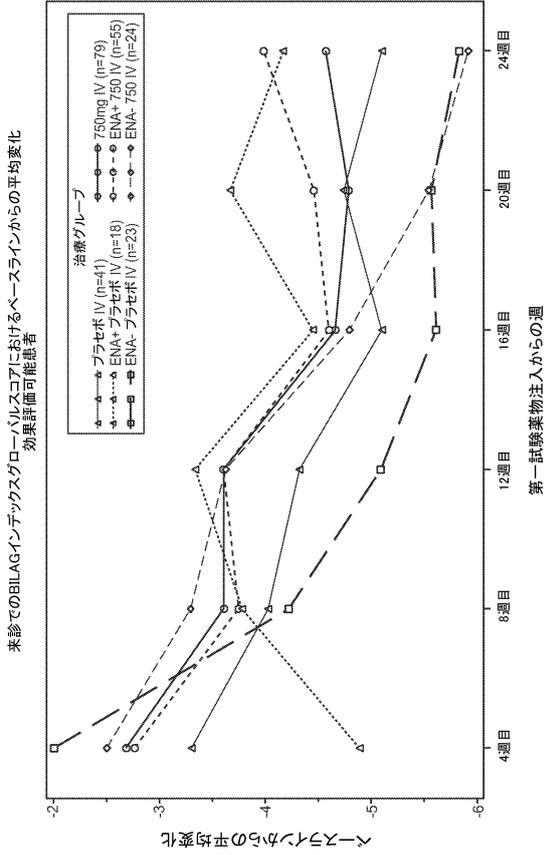
FIG. 6A

【 図 6 B 】

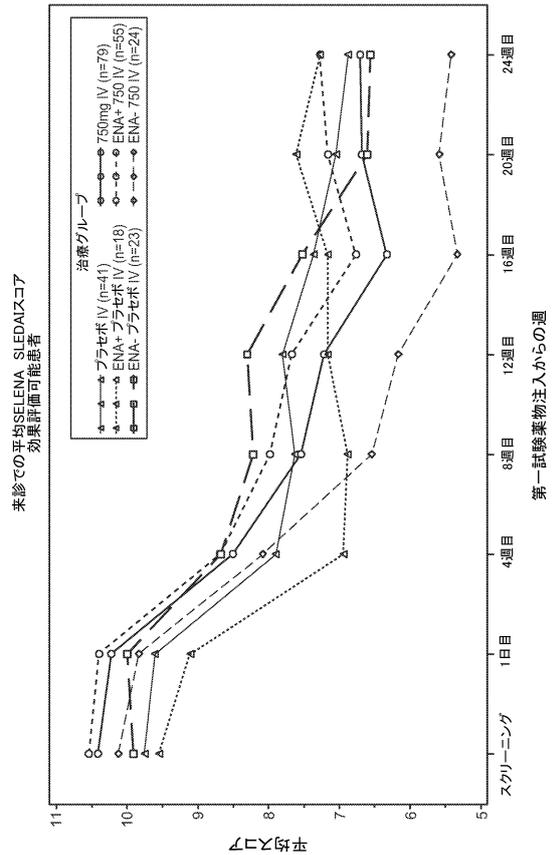


FIG. 6B

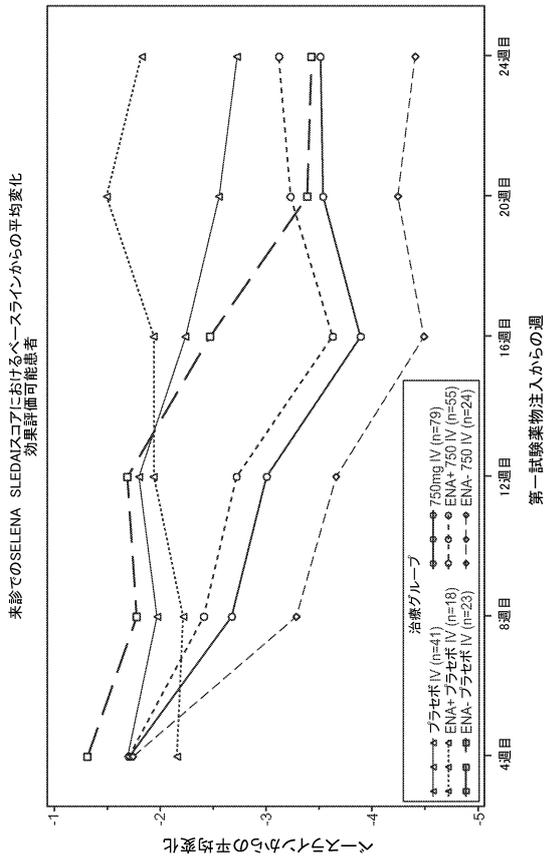
【 図 6 B 】



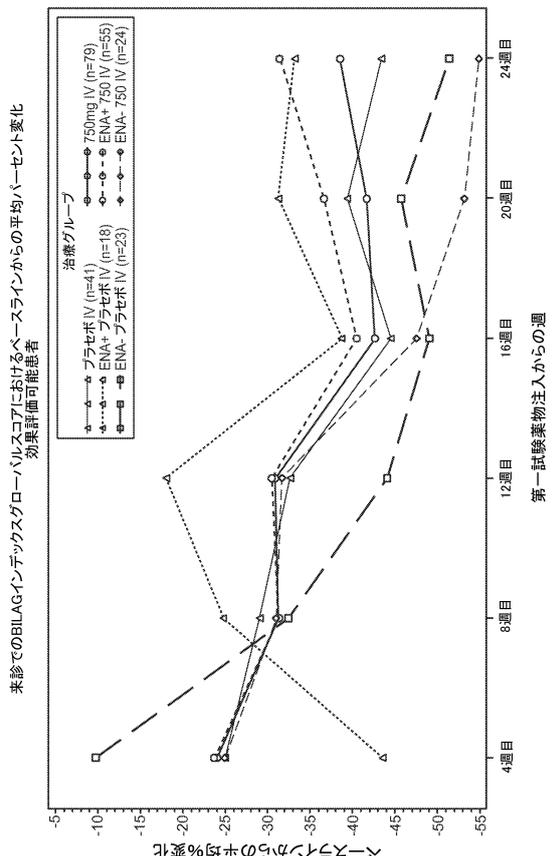
【 図 7 A 】



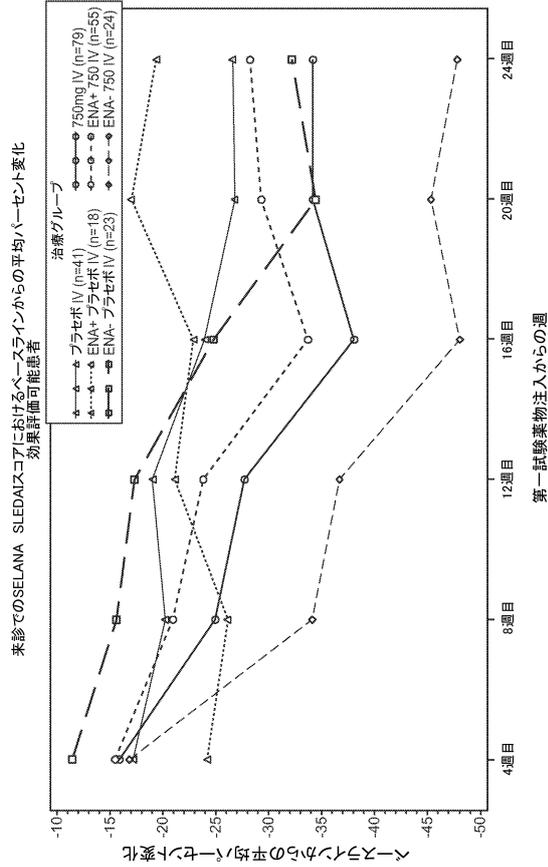
【 図 7 B 】



【 図 8 A 】



【 図 8 B 】



【 図 9 】

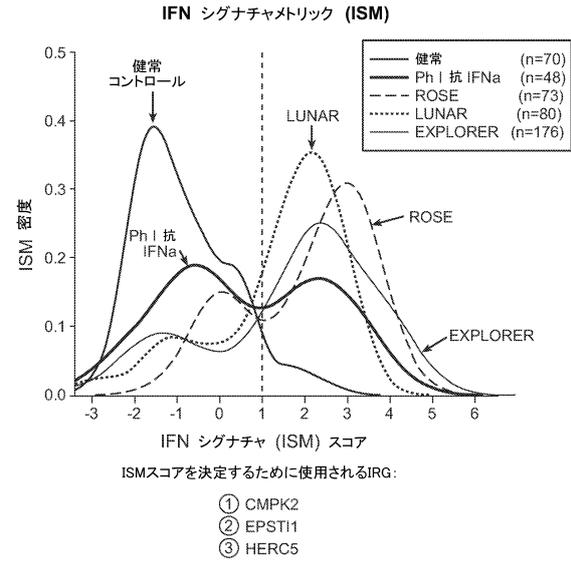


FIG. 8B

FIG. 9

【 図 10 】

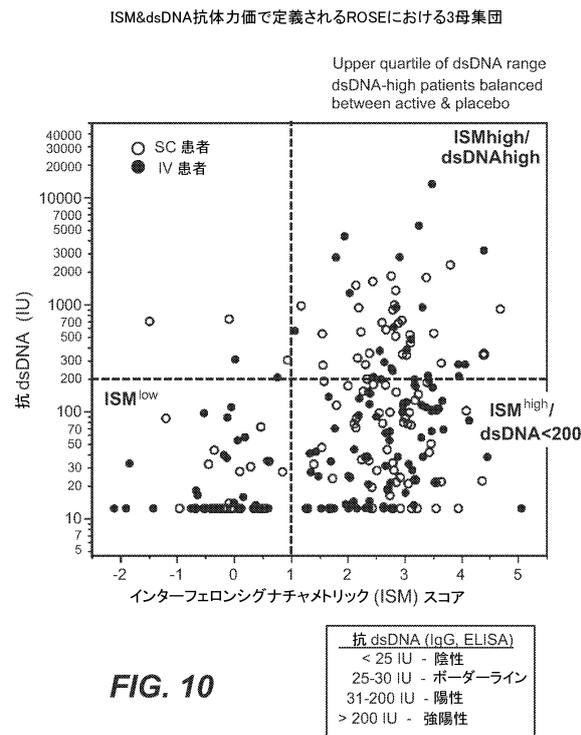


FIG. 10

【 図 11 】

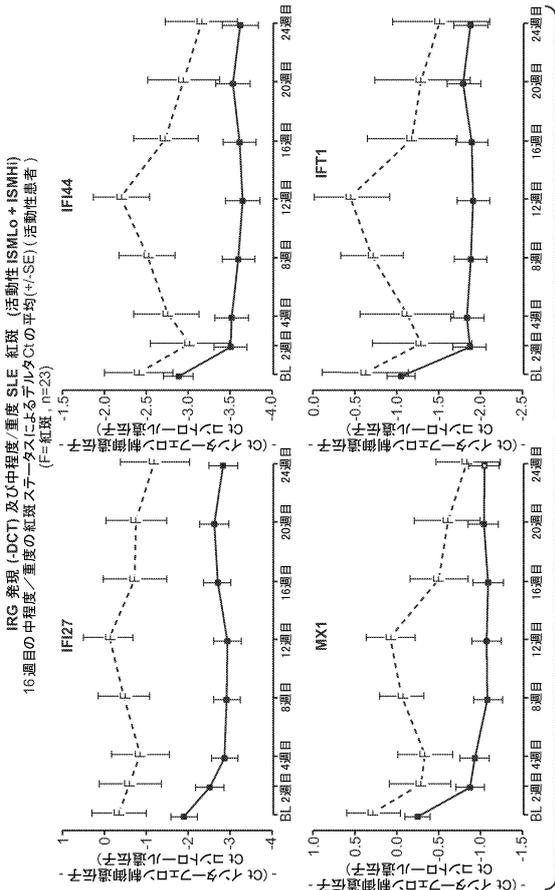


FIG. 11

【 図 1 2 】

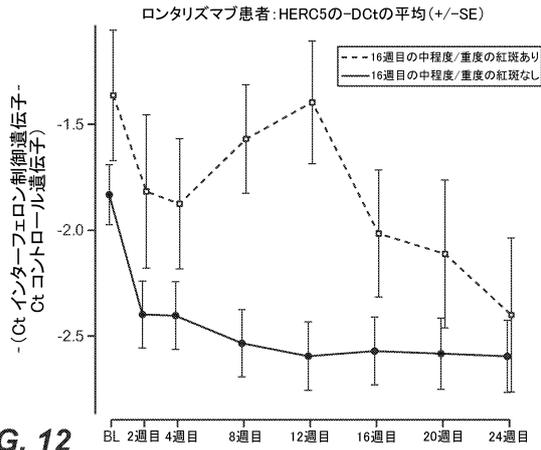


FIG. 12

【 図 1 3 】

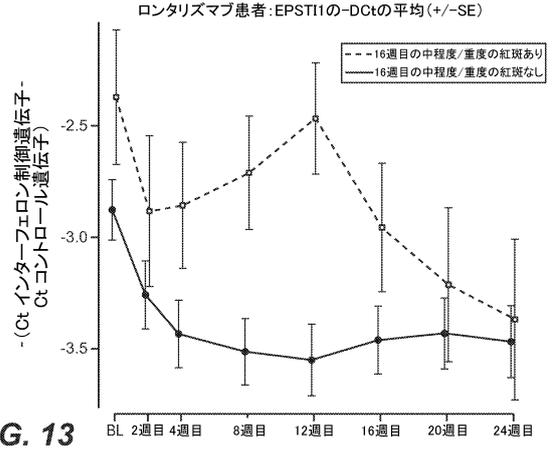


FIG. 13

【 図 1 4 】

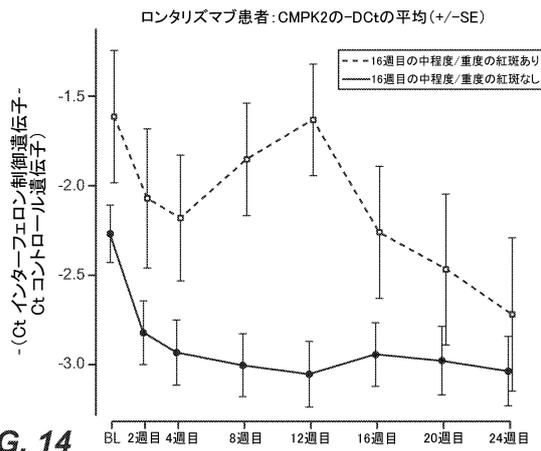


FIG. 14

【 図 1 5 】

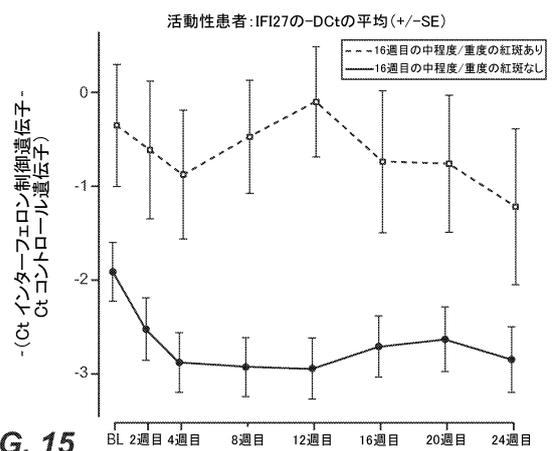


FIG. 15

【 図 1 6 】

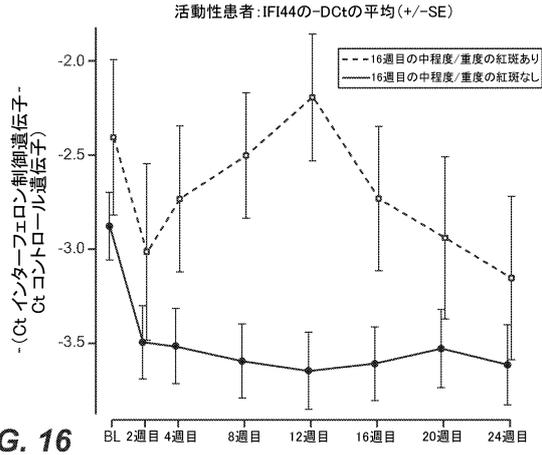


FIG. 16

【 図 1 7 】

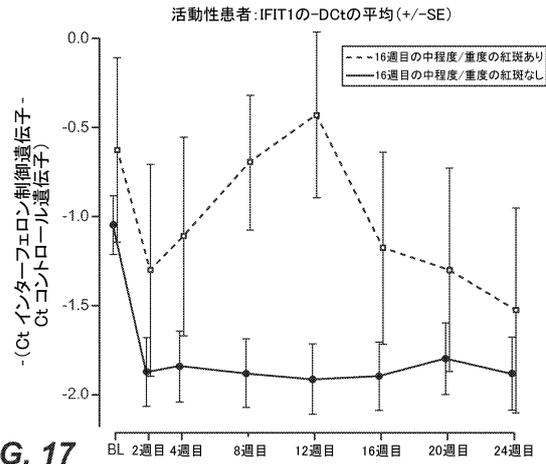


FIG. 17

【 図 1 8 】

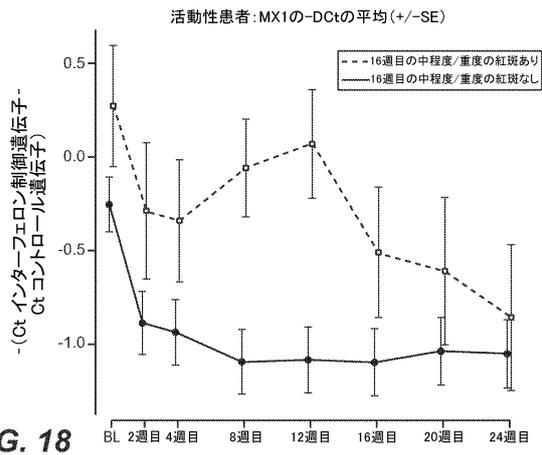


FIG. 18

【 図 1 9 】

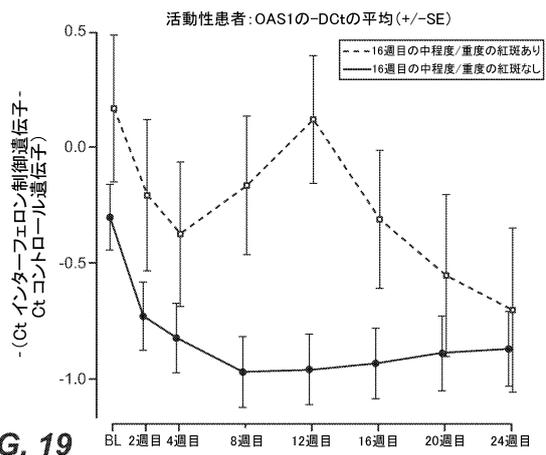


FIG. 19

【 図 2 3 】

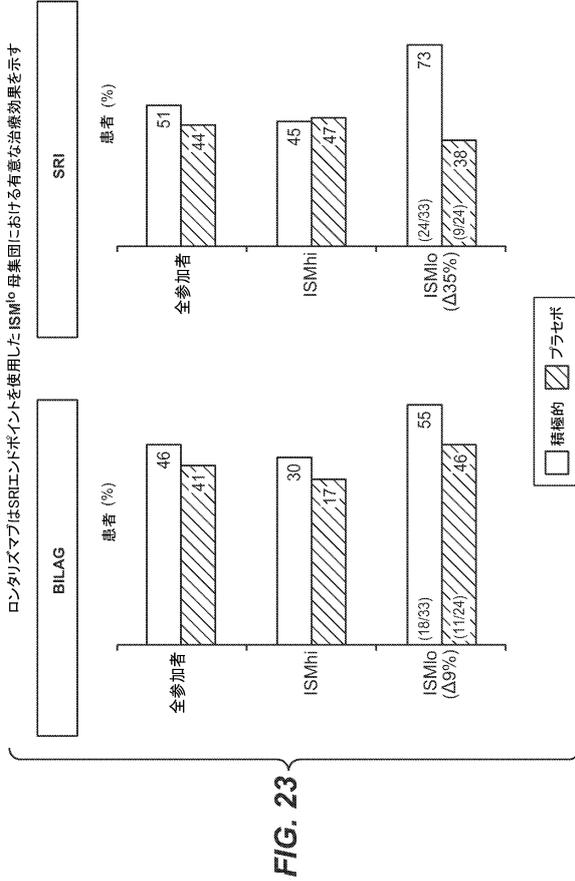


FIG. 23

【 図 2 4 】

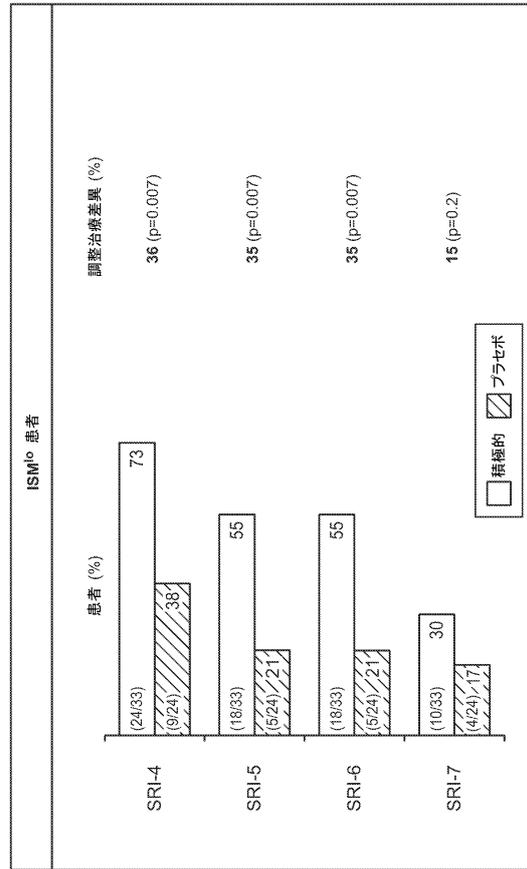


FIG. 24

【 図 2 5 】

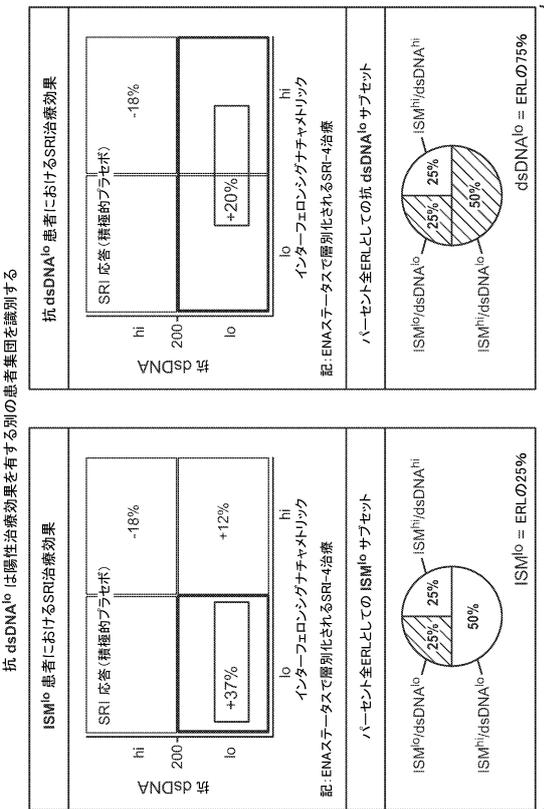


FIG. 25

【配列表】

0006211513000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 C 1 2 Q 1/68 (2006.01) G 0 1 N 33/564 Z
 C 1 2 Q 1/68 A

- (72)発明者 マックブライド, ジャックリーン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サン フランシスコ, デ
 ィーエヌイー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ボアメニュー, リチャード
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サン フランシスコ, デ
 ィーエヌイー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ドラッパ, ヨルン
 アメリカ合衆国 ワシントン ディー.シー. 20009-7101, ティー ストリート
 ノースウェスト 1750
- (72)発明者 マシューカ, ロメオ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サン フランシスコ, デ
 ィーエヌイー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ケネディ, ウィリアム, ディー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サン フランシスコ, デ
 ィーエヌイー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 タウンゼンド, マイケル, ジェー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サン フランシスコ, デ
 ィーエヌイー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

審査官 安藤 公祐

- (56)参考文献 特表2010-527917(JP,A)
 特表2008-529529(JP,A)
 特表2009-534053(JP,A)
 国際公開第2011/028933(WO,A1)
 Arthritis Res Ther., 2010年, 12 Suppl 1:S6, 1-7
 BMC Med., 2010年, 8:77, 1-5
 Clin Exp Immunol., 2010年, 159(3), 281-91

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 0 1 N 3 3 / 5 6 4
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 A 6 1 P 2 9 / 0 0
 A 6 1 P 3 7 / 0 2
 C 1 2 Q 1 / 6 8
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)