

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-504584
(P2018-504584A)

(43) 公表日 平成30年2月15日(2018.2.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/68 (2006.01)	GO 1 N 33/68	2 G O 4 5
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	D 4 C O 8 5
GO 1 N 33/542 (2006.01)	GO 1 N 33/542	B
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	GO 1 N 33/53	N
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-529256 (P2017-529256)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月2日 (2015.12.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年7月28日 (2017.7.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/059303
 (87) 国際公開番号 W02016/088068
 (87) 国際公開日 平成28年6月9日 (2016.6.9)
 (31) 優先権主張番号 62/086,549
 (32) 優先日 平成26年12月2日 (2014.12.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/157,903
 (32) 優先日 平成27年5月6日 (2015.5.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 599132904
 ネステク ソシエテ アノニム
 スイス国, ブベイ, アブニュー ネスレ
 5 5
 (74) 代理人 100088155
 弁理士 長谷川 芳樹
 (74) 代理人 100107456
 弁理士 池田 成人
 (74) 代理人 100162352
 弁理士 酒巻 順一郎
 (74) 代理人 100140453
 弁理士 戸津 洋介
 (74) 代理人 100126653
 弁理士 木元 克輔

最終頁に続く

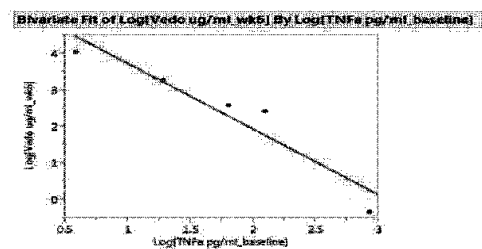
(54) 【発明の名称】 過敏性腸疾患患者を治療するためのベドリズムブの投与計画を確立する方法

(57) 【要約】

本発明は、炎症性腸疾患 (IBD) を有する個体がベドリズムブ治療に反応する可能性があるか否かを予測する方法を提供する。クローン病又は潰瘍性大腸炎等の IBD を有する個体がベドリズムブに対する自己抗体を発現するか否かを予測する方法も提供される。本発明は、抗 4-7 インテグリン薬剤を投与する前にベドリズムブに対する反応の 1 つ又は複数の予測マーカーのレベルを測定するステップを含む IBD 患者のための治療計画も提供する。

【選択図】 図 1 A

FIG. 1A



Higher TNFα levels at baseline result in lower vedolizumab at week 6

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

炎症性腸疾患（IBD）を有する対象が抗 4 7 インテグリン薬剤治療に対する臨床的反応性を有することを予測する方法であって、

（a）前記対象から得た試料中の TNF、ヒト血清アルブミン（HSA）、VEGF、アンジオポエチン - 1（ANG - 1）、アンジオポエチン - 2（ANG - 2）、アデノシンデアミナーゼ（ADA）、血清 4 7 インテグリン、IL - 12 p 4 0、C 反応性タンパク質（CRP）、マトリクスメタロプロテイナーゼ 9（MMP 9）、MAdCAM - 1、VCAM - 1、ICAM - 1、及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップ、並びに

（b）対応する参照値と比較した、前記少なくとも 1 つの予測マーカーの高いレベル又は低いレベルに基づく予測マーカーのプロファイルに従って抗 4 7 インテグリン薬剤治療への反応群又は非反応群として前記対象を分類するステップ

を含む方法。

【請求項 2】

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎（UC）又はクローン病（CD）である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

分類するステップが、前記予測マーカーのプロファイルに統計的解析を適用して、前記対象が抗 4 7 インテグリン薬剤治療に対する反応群であるか非反応群であるかを判定するステップを含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つの予測マーカーが、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 又はそれ以上の予測マーカーを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

ANG - 1、ADA、HSA、IL - 12 p 4 0、MMP 9、ICAM - 1、及び / 又は血清 4 7 インテグリンの前記レベルが対応する参照値より高い場合に、前記対象は反応群と分類される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

MAdCAM - 1、VCAM - 1 及び / 又は TNF の前記レベルが対応する参照値より低い場合に、前記対象は反応群と分類される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

TNF、VEGF、ANG - 2、CRP、及び / 又は VCAM - 1 の前記レベルが対応する参照値より高い場合に、前記対象は非反応群と分類される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップが、近接二重検出アッセイ又は免疫アッセイを実施するステップを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記近接二重検出アッセイが、協調的酵素増強反応免疫アッセイ（Collaborative Enzyme Enhanced Reactive Immunoassay（CEER（商標）））である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記抗 4 7 インテグリン薬剤が ENTYVIO（登録商標）（ベドリズマブ）である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記試料が全血、血清又は血漿試料からなる群から選択される、請求項 1 ~ 10 のい

10

20

30

40

50

れか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記対象が抗 T N F 薬剤に対して不十分な反応を有していたか、反応を喪失していたか、又は非耐性であった、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記抗 T N F 薬剤が R E M I C A D E (登録商標) (インフリキシマブ)、E N B R E L (登録商標) (エタネルセプト)、H U M I R A (登録商標) (アダリムマブ)、C I M Z I A (登録商標) (セルトリズマブペゴル)、S I M P O N I (登録商標) (ゴリムマブ)、S T E L A R A (登録商標) (ウステキヌマブ)、及びそれらの組合せからなる群から選択されるメンバーである、請求項 1 2 に記載の方法。

10

【請求項 1 4】

前記対象が、以前に前記抗 4 7 インテグリン薬剤の投与を受けていない、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記予測マーカーのプロファイルに統計的解析を適用して、前記対象が前記抗 4 7 インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを予測するステップをさらに含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

炎症性腸疾患 (I B D) を有する対象が抗 4 7 インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現する可能性があるかを予測する方法であって、

20

(a) 前記対象から得た試料中の T N F 、ヒト血清アルブミン (H S A) 、 V E G F 、アンジオポエチン - 1 (A N G - 1) 、アンジオポエチン - 2 (A N G - 2) 、アデノシンデアミナーゼ (A D A) 、血清 4 7 インテグリン、I L - 1 2 p 4 0 、 C 反応性タンパク質 (C R P) 、マトリクスメタロプロテイナーゼ 9 (M M P 9) 、 M A d C A M - 1 、 V C A M - 1 、 I C A M - 1 、及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップ、並びに

(b) ステップ (a) の前記少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルに統計的解析を適用して予測マーカーのプロファイルを作成し、前記対象が前記自己抗体を発現する可能性があるかを判定するステップ

を含む方法。

30

【請求項 1 7】

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎 (U C) 又はクローン病 (C D) である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記少なくとも 1 つの予測マーカーが、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 個又はそれ以上の予測マーカーを含む、請求項 1 6 又は 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップが、近接二重検出アッセイ又は免疫アッセイを実施するステップを含む、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 2 0】

前記近接二重検出アッセイが協調的酵素増強反応免疫アッセイ (C E E R (商標)) である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

A N G - 1 、 A D A 、 H S A 、 I L - 1 2 p 4 0 、 M M P 9 、 I C A M - 1 、及び/又は血清 4 7 インテグリンの前記レベルが対応する参照値より高い場合に、前記対象は自己抗体を発現する可能性がない、請求項 1 6 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

M a d C A M - 1 、 V C A M - 1 及び/又は T N F の前記レベルが対応する参照値よ

50

り低い場合に、前記対象は自己抗体を発現する可能性がない、請求項 16 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

TNF、VEGF、ANG-2、CRP、及び/又はVCAM-1の前記レベルが対応する参照値より高い場合に、前記対象は自己抗体を発現する可能性がある、請求項 16 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記対象が以前に前記抗 47 インテグリン薬剤の投与を受けている、請求項 16 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記対象から得た前記試料中の自己抗体の存在又はレベルを決定するステップをさらに含む、請求項 16 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記対象が自己抗体を発現する可能性がない場合に、前記対象が前記抗 47 インテグリン薬剤を維持するか、又は維持するように推奨される、請求項 16 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記対象が自己抗体を発現する可能性がある場合に、前記対象が前記抗 47 インテグリン薬剤を維持しないか、又は維持しないように推奨される、請求項 16 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記試料が全血、血清又は血漿試料からなる群から選択される、請求項 16 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記対象が抗 TNF 薬剤に対して不十分な反応を有していたか、反応を喪失していたか、又は非耐性であった、請求項 16 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記抗 TNF 薬剤が REMICADE (登録商標) (インフリキシマブ)、ENBREL (登録商標) (エタネルセプト)、HUMIRA (登録商標) (アダリムマブ)、CIMZIA (登録商標) (セルトリズマブペゴル)、SIMPONI (登録商標) (ゴリムマブ)、STELARA (登録商標) (ウステキヌマブ)、及びそれらの組合せからなる群から選択されるメンバーである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記抗 47 インテグリン薬剤が ENTYVIO (登録商標) (ベドリズマブ) である、請求項 16 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

炎症性腸疾患 (IBD) を有する対象が抗 47 インテグリン薬剤による治療コース中の後の時点において抗 47 インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを予測する方法であって、

(a) 前記対象から得た試料において第 1 の時点で少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを測定して、第 1 の予測マーカーのプロファイルを決定するステップであって、前記少なくとも 1 つの予測マーカーが、TNF、ヒト血清アルブミン (HSA)、VEGF、アンジオポエチン - 1 (ANG - 1)、アンジオポエチン - 2 (ANG - 2)、アデノシンデアミナーゼ (ADA)、血清 47 インテグリン、IL - 12 p40、C 反応性タンパク質 (CRP)、マトリクスメタロプロテイナーゼ 9 (MMP9)、MAdCAM - 1、VCAM - 1、ICAM - 1、及びそれらの組合せからなる群から選択される、ステップ、

(b) 前記対象から得た第 2 の試料において後の時点で同じ少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを測定して、第 2 の予測マーカーのプロファイルを決定するステップ、並びに

10

20

30

40

50

(c) 前記第1及び第2の予測マーカーのプロファイルに統計的解析を適用して、前記対象が前記治療コース中に前記抗 4 7 インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するかどうかを判定するステップを含む方法。

【請求項33】

前記少なくとも1つの予測マーカーが、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13又はそれ以上の予測マーカーを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

少なくとも1つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップが、近接二重検出アッセイ又は免疫アッセイを実施するステップを含む、請求項32又は33に記載の方法。

10

【請求項35】

前記近接二重検出アッセイが協調的酵素増強反応免疫アッセイ(C E E R (商標))である、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記抗 4 7 インテグリン薬剤が E N T Y V I O (登録商標) (ベドリズマブ)である、請求項32～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

前記後の時点が前記治療コース中の2、4、6、8、10、12、16、24、32、40、48、又は52週目である、請求項32～36のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項38】

炎症性腸疾患(I B D)を有し、抗 4 7 インテグリン薬剤の誘導治療を受けた後の対象に臨床的寛解を誘導する方法であって、I B Dを有し、対応するベースラインレベルと比較して血清 4 7 インテグリンの高いレベル及び/又はM a d C A M - 1の低いレベルを有する対象に抗 4 7 インテグリン薬剤の維持療法を実施するステップを含む方法。

【請求項39】

前記維持療法が前記治療コース中、8週ごとに前記抗 4 7 インテグリン薬剤の用量を投与するステップを含む、請求項38に記載の方法。

30

【請求項40】

炎症性腸疾患(I B D)を有する対象に臨床的寛解を誘導する方法であって、I B Dを有し、対応する参照レベルと比較してA N G - 1、A D A、H S A、I L - 1 2 p 4 0、M M P 9、I C A M - 1、及び/又は血清 4 7 インテグリンの高いレベル、及び/又はM a d C A M - 1、V C A M - 1及び/又はT N F の低いレベルを有する対象に抗 4 7 インテグリン薬剤の誘導治療を実施するステップを含む方法。

【請求項41】

前記誘導治療が前記治療コース中に0、2、及び6週目で約300mgの前記抗 4 7 インテグリン薬剤の用量を投与するステップを含む、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

炎症性腸疾患(I B D)を有し、抗 4 7 インテグリン薬剤の誘導治療を受けた後の対象に臨床的寛解を誘導する方法であって、I B Dを有し、対応するベースラインレベルと比較して血清 4 7 インテグリンの高いレベル及び/又はM a d C A M - 1の低いレベルを有する対象に抗 4 7 インテグリン薬剤の維持療法を実施するステップを含む方法。

40

【請求項43】

前記維持療法が前記治療コース中、8週ごとに約300mgの前記抗 4 7 インテグリン薬剤の用量を投与するステップを含む、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

抗 4 7 インテグリン薬剤を用いる治療計画であって、

50

対象から得た試料中の TNF、ヒト血清アルブミン (HSA)、VEGF、アンジオポエチン - 1 (ANG - 1)、アンジオポエチン - 2 (ANG - 2)、アデノシンデアミナーゼ (ADA)、血清 47 インテグリン、IL - 12 p40、C 反応性タンパク質 (CRP)、MMP9、MAdCAM - 1、VCAM - 1、ICAM - 1、及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを測定するステップ、並びに

対応する参照値と比較した、前記少なくとも 1 つの予測マーカーの高いレベル又は低いレベルに基づく予測マーカーのプロファイルに従って前記抗 47 インテグリン薬剤の治療計画を実施するステップ

を含む治療計画。

10

【請求項 45】

前記 ANG - 1、ADA、HSA、IL - 12 p40、MMP9、ICAM - 1 及び / 又は血清 47 インテグリンのレベルが対応する参照値より高く、及び / 又は前記 MAdCAM - 1、VCAM - 1、及び / 又は TNF のレベルが対応する参照値より低い場合に、前記抗 47 インテグリン薬剤の前記治療計画を実施する、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記 TNF、VEGF、ANG - 2、CRP、及び / 又は VCAM - 1 のレベルが対応する参照値より高い場合に、前記治療計画を実施しない、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 47】

前記治療計画が誘導治療計画を含む、請求項 45 又は 46 に記載の方法。

20

【請求項 48】

前記 MAdCAM - 1 のレベルが対応する参照値より低く、及び / 又は血清 47 インテグリンのレベルが対応する参照値より高い場合に、前記抗 47 インテグリン薬剤の前記治療計画を実施する、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 49】

前記治療計画が維持治療計画を含む、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記抗 47 インテグリン薬剤が ENTYVIO (登録商標) (ベドリズマブ) である、請求項 38 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願への相互参照

[0001] 本出願は 2014 年 12 月 2 日に提出した米国特許仮出願第 62 / 086549 号及び 2015 年 5 月 6 日に提出した米国特許仮出願第 62 / 157903 号の優先権を主張する。該特許仮出願の内容はあらゆる目的のため参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

[0002] 炎症性腸疾患 (IBD) は世界中で発生し、何百万もの人々を苦しめている。これは未知の病因による 3 つの消化器障害、即ちクローン病 (CD)、潰瘍性大腸炎 (UC)、及び未確定大腸炎 (IC) を説明するために用いられる総称である。IBD は、過敏性腸症候群 (IBS) とともに、全アメリカ人の半分がその生涯の間に罹患し、IBD に関しては 26 億ドルを超え、IBS に関しては 80 億ドルを超える費用がかかっている。このように高い医療コストの一次的な決定要因は、消化器系疾患の診断及びこれらの疾患がどのように進行するかの診断が困難であることである。IBD 及び IBS の費用には、これらの障害に罹患した患者が全国平均よりも年間で少なくとも 8 日多く労働できないことによる生産性の喪失も加わっている。

40

【0003】

50

[0003] I B D の治療における抗 T N F 治療の成功にも拘わらず、患者のある部分集団は治療に抵抗性があり、新規な治療に対する医学的必要性が満たされていないことが目立っている。ベドリズマブは腸特異的な 4 7 インテグリン中和性モノクローナル抗体で、末梢血球数に影響せず、全身的作用はないと思われる。ベドリズマブは治療抵抗性の患者の管理のための新規な抗炎症治療の選択肢である。

【 0 0 0 4 】

[0004] 当技術において、薬剤の有効性をモニターし、それに従って治療を最適化するための個別化された手法を用いて潰瘍性大腸炎及びクローン病等の疾患を治療管理する方法に対する必要性がある。本方法は、疾患の経過、並びに薬物動態、疾患活動性インデックス、疾患負荷、及び炎症バイオマーカー等の臨床的パラメーターを評価するステップを含む必要がある。患者がベドリズマブ治療に反応するか否かを予測するための必要性がある。本発明はこれらの必要性を満たす。

10

【発明の概要】

【 0 0 0 5 】

[0005] 本発明は、炎症性腸疾患 (I B D) を有する対象が抗 4 7 インテグリン薬剤治療に反応するか否かを予測する方法を提供する。本方法には、(a) 対象から得た試料中の T N F 、ヒト血清アルブミン (H S A) 、 V E G F 、アンジオポエチン - 1 (A N G - 1) 、アンジオポエチン - 2 (A N G - 2) 、アデノシンデアミナーゼ (A D A) 、血清 4 7 インテグリン、 I L - 1 2 p 4 0 、 C 反応性タンパク質 (C R P) 、マトリクスメタロプロテイナーゼ 9 (M M P 9) 、 M A d C A M - 1 、 V C A M - 1 、 I C A M - 1 、又はそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップ、並びに (b) 対応する参照値と比較した、少なくとも 1 つの予測マーカーの高いレベル又は低いレベルに基づく予測マーカーのプロファイルに従って抗 4 7 インテグリン薬剤治療への反応群又は非反応群として対象を分類するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、分類するステップには、予測マーカーのプロファイルに統計的解析を適用して、対象が抗 4 7 インテグリン薬剤治療に対する反応群であるか非反応群であるかを判定するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、少なくとも 1 つの予測マーカーは、少なくとも 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 1 、 1 2 、 1 3 又はそれ以上の予測マーカーを含む。いくつかの実施形態においては、炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎 (U C) 又はクローン病 (C D) である。

20

30

【 0 0 0 6 】

[0006] いくつかの実施形態においては、 A N G - 1 、 A D A 、 H S A 、 I L - 1 2 p 4 0 、 M M P 9 、 I C A M - 1 、及び / 又は血清 4 7 インテグリンのレベルが対応する参照値より高い場合に、対象は反応群と分類される。いくつかの例においては、 M a d C A M - 1 、 V C A M - 1 及び / 又は T N F のレベルが対応する参照値より低い場合に、対象は反応群と分類される。他の実施形態においては、 T N F 、 V E G F 、 A N G - 2 、 C R P 、及び / 又は V C A M - 1 のレベルが対応する参照値より高い場合に、対象は非反応群と分類される。

【 0 0 0 7 】

40

[0007] いくつかの実施形態においては、少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップは、近接二重検出アッセイ (p r o x i m i t y d u a l d e t e c t i o n a s s a y) 又は免疫アッセイを実施するステップを含む。いくつかの例においては、近接二重検出アッセイは協調的酵素増強反応免疫アッセイ (C o l l a b o r a t i v e E n z y m e E n h a n c e d R e a c t i v e I m m u n o a s s a y (C E E R (商 標))) である。

【 0 0 0 8 】

[0008] いくつかの実施形態においては、抗 4 7 インテグリン薬剤は E N T Y V I O (登録商標) (ベドリズマブ) である。

【 0 0 0 9 】

50

[0009]いくつかの実施形態においては、試料は全血、血清又は血漿試料からなる群から選択される。

【0010】

[0010]いくつかの実施形態においては、対象は抗TNF薬剤に対して不十分な反応を有していたか、反応を喪失していたか、又は非耐性であった。抗TNF薬剤はREMICADE（登録商標）（インフリキシマブ、ENBREL（登録商標）（エタネルセプト）、HUMIRA（登録商標）（アダリムマブ）、CIMZIA（登録商標）（セルトリズマブペゴル）、SIMPONI（登録商標）（ゴリムマブ）、STELARA（登録商標）（ウステキヌマブ）、及びそれらの組合せからなる群から選択されるメンバーであってもよい。他の実施形態においては、対象は以前に抗47インテグリン薬剤の投与を受けていない。

10

【0011】

[0011]いくつかの例においては、本方法には予測マーカーのプロファイルに統計的解析を適用して、対象が抗47インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを予測するステップがさらに含まれる。

【0012】

[0012]本明細書においては、炎症性腸疾患（IBD）を有する対象が抗47インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現する可能性があるかを予測する方法も提供される。本方法には、（a）対象から得た試料中のTNF、ヒト血清アルブミン（HSA）、VEGF、アンジオポエチン-1（ANG-1）、アンジオポエチン-2（ANG-2）、アデノシンデアミナーゼ（ADA）、血清47インテグリン、IL-12p40、C反応性タンパク質（CRP）、MMP9、MadCAM-1、VCAM-1、ICAM-1、及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも1つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップ、並びに（b）ステップ（a）の少なくとも1つの予測マーカーの存在又はレベルに統計的解析を適用して予測マーカーのプロファイルを作成し、対象が抗47インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現する可能性があるかを判定するステップが含まれる。1つの実施形態においては、本方法には対象から得た試料中の抗薬剤抗体の存在又はレベルを決定するステップがさらに含まれる。いくつかの実施形態においては、抗47インテグリン薬剤はENTYVIO（登録商標）（ベドリズマブ）である。

20

30

【0013】

[0013]いくつかの実施形態においては、炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎（UC）又はクローン病（CD）である。

【0014】

[0014]少なくとも1つの予測マーカーは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13個又はそれ以上の予測マーカーを含み得る。いくつかの実施形態においては、少なくとも1つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップは、近接二重検出アッセイ又は免疫アッセイを実施するステップを含む。1つの実施形態においては、近接二重検出アッセイは協調的酵素増強反応免疫アッセイ（CEER（商標））である。

40

【0015】

[0015]いくつかの実施形態においては、ANG-1、ADA、HSA、IL-12p40、MMP9、ICAM-1、及び/又は血清47インテグリンのレベルが対応する参照値より高い場合に、対象は自己抗体を発現する可能性がない。他の実施形態においては、MadCAM-1、VCAM-1及び/又はTNFのレベルが対応する参照値より低い場合に、対象は自己抗体を発現する可能性がない。他の実施形態においては、TNF、VEGF、ANG-2、CRP、及び/又はVCAM-1のレベルが対応する参照値より高い場合に、対象は自己抗体を発現する可能性がある。

【0016】

[0016]いくつかの実施形態においては、対象は以前に抗47インテグリン薬剤の投

50

与を受けている。いくつかの例においては、対象は抗 4 7 インテグリン薬剤の投与を受けていない。

【0017】

[0017]いくつかの実施形態においては、対象が自己抗体を発現する可能性がない場合に、対象は抗 4 7 インテグリン薬剤を維持するか、又は維持するように推奨される。対象は抗 4 7 インテグリン薬剤を投与され得る。

【0018】

[0018]他の実施形態においては、対象が自己抗体を発現する可能性がある場合に、対象は抗 4 7 インテグリン薬剤を維持しないか、又は維持しないように推奨される。対象は抗 4 7 インテグリン薬剤を投与されない。

10

【0019】

[0019]いくつかの実施形態においては、試料は全血、血清又は血漿試料からなる群から選択される。

【0020】

[0020]いくつかの実施形態においては、抗 4 7 インテグリン薬剤は E N T Y V I O (登録商標) (ペドリズマブ) である。

【0021】

[0021]いくつかの実施形態においては、対象は抗 T N F 薬剤に対して不十分な反応を有していたか、反応を喪失していたか、又は非耐性であった。抗 T N F 薬剤は R E M I C A D E (登録商標) (インフリキシマブ)、E N B R E L (登録商標) (エタネルセプト)、H U M I R A (登録商標) (アダリムマブ)、C I M Z I A (登録商標) (セルトリズマブペゴル)、S I M P O N I (登録商標) (ゴリムマブ)、S T E L A R A (登録商標) (ウステキヌマブ)、及びそれらの組合せからなる群から選択されるメンバーであってもよい。

20

【0022】

[0022]本発明は、炎症性腸疾患 (I B D) を有する対象が抗 4 7 インテグリン薬剤による治療コース中の後の時点において抗 4 7 インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを予測する方法も提供する。本方法には、(a) 対象から得た試料において第 1 の時点で少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを測定して、第 1 の予測マーカーのプロファイルを決定するステップであって、少なくとも 1 つの予測マーカーが T N F 、ヒト血清アルブミン (H S A) 、 V E G F 、アンジオポエチン - 1 (A N G - 1) 、アンジオポエチン - 2 (A N G - 2) 、アデノシンデアミナーゼ (A D A) 、血清 4 7 インテグリン、I L - 1 2 p 4 0 、 C 反応性タンパク質 (C R P) 、 M M P 9 、 M A d C A M - 1 、 V C A M - 1 、 I C A M - 1 、及びそれらの組合せからなる群から選択される、ステップ、(b) 対象から得た第 2 の試料において後の時点で同じ少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを測定して、第 2 の予測マーカーのプロファイルを決定するステップ、並びに (c) 第 1 及び第 2 の予測マーカーのプロファイルに統計的解析を適用して、対象が治療コース中に抗 4 7 インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを判定するステップが含まれる。

30

【0023】

[0023]いくつかの実施形態においては、少なくとも 1 つの予測マーカーは、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 又はそれ以上の予測マーカーを含む。

40

【0024】

[0024]いくつかの実施形態においては、少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップは、近接二重検出アッセイ又は免疫アッセイを実施するステップを含む。いくつかの例においては、近接二重検出アッセイは協調的酵素増強反応免疫アッセイ (C E E R (商標)) である。

【0025】

[0025]いくつかの実施形態においては、抗 4 7 インテグリン薬剤は E N T Y V I O

50

(登録商標)(ベドリズマブ)である。

【0026】

[0026]いくつかの実施形態においては、後の時点は治療コース中の2、4、6、8、10、12、16、24、32、40、48、又は52週目である。

【0027】

[0027]本明細書においては、炎症性腸疾患(IBD)を有し、抗47インテグリン薬剤の誘導治療を受けた後の対象に臨床的寛解を誘導する方法が提供される。本方法には、IBDを有し、対応するベースラインレベルと比較して血清47インテグリンの高いレベル及びMadCAM-1の低いレベルを有する対象に抗47インテグリン薬剤の維持療法を実施するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、臨床的寛解はクローン病活性インデックス(Crohn's Disease Activity Index、CDAI)150以下のスコアに対応する。維持療法には治療コース中、8週ごとに約300mgの抗47インテグリン薬剤、たとえばベドリズマブの用量を投与するステップが含まれる。或いは、維持療法には計画の4週ごとに約300mgのENTYVIO(登録商標)(ベドリズマブ)の用量を投与するステップが含まれる。

10

【0028】

[0028]本明細書においては、炎症性腸疾患(IBD)を有する対象に臨床的寛解を誘導する方法であって、IBDを有し、対応する参照値と比較してANG-1、ADA、HSA、IL-12p40、MMP9、ICAM-1、及び/又は血清47インテグリンの高いレベル、及び/又はMadCAM-1、VCAM-1及び/又はTNFの低いレベルを有する対象に抗47インテグリン薬剤の誘導治療を実施するステップを含む方法が提供される。いくつかの実施形態においては、誘導治療には治療コース中に0、2、及び6週目で約300mgの抗47インテグリン薬剤、たとえばベドリズマブの用量を投与するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、臨床的反応はCDAIスコアにおける70ポイント以上の減少に対応する。他の実施形態においては、CDを有する対象の臨床的反応はCDAIスコアにおける100ポイント以上の減少に対応する。いくつかの実施形態においては、UCを有する対象の臨床的反応はUCについての直腸出血スコア0又は1における少なくとも1ポイントの減少を伴うメイヨークリニカルスコア(Mayo Clinical score)の少なくとも3ポイントの低減及びベースラインスコアからの少なくとも30%の減少に対応する。

20

30

【0029】

[0029]本発明は抗47インテグリン薬剤を用いる治療計画を提供し、該治療計画には、対象から得た試料中のTNF、ヒト血清アルブミン(HSA)、VEGF、アンジオポエチン-1(ANG-1)、アンジオポエチン-2(ANG-2)、アデノシンデアミナーゼ(ADA)、血清47インテグリン、IL-12p40、C反応性タンパク質(CRP)、MMP9、MadCAM-1、VCAM-1、ICAM-1、及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも1つの予測マーカーの存在又はレベルを測定するステップ、並びに対応する参照値と比較した、少なくとも1つの予測マーカーの高いレベル又は低いレベルに基づく予測マーカーのプロファイルに従って抗47インテグリン薬剤の治療計画を実施するステップが含まれる。

40

【0030】

[0030]いくつかの実施形態において、MadCAM-1及び/又はTNFのレベルが対応する参照値より低い場合に、抗47インテグリン薬剤の治療計画が実施される。他の実施形態においては、TNF、VEGF、ANG-2、CRP、及び/又はVCAM-1のレベルが対応する参照値より高い場合に、治療計画は実施されない。いくつかの例においては、治療計画は誘導治療計画である。たとえば、ENTYVIO(登録商標)(ベドリズマブ)の誘導治療計画には、計画の0、2及び6週目で約300mgの抗47インテグリン薬剤の用量を投与するステップが含まれる。

【0031】

[0031]いくつかの実施形態においては、MadCAM-1のレベルが対応する参照値よ

50

り低く、及び/又は血清 4-7 インテグリンのレベルが対応する参照値より高い場合に、抗 4-7 インテグリン薬剤の治療計画が実施される。いくつかの例においては、治療計画は維持治療計画である。たとえば、ENTYVIO（登録商標）（ベドリズマブ）の維持治療計画には、計画の8週ごとに約300mgの抗 4-7 インテグリン薬剤の用量を投与するステップが含まれる。他の例においては、ENTYVIO（登録商標）（ベドリズマブ）の維持治療計画には計画の4週ごとに約300mgの抗 4-7 インテグリン薬剤の用量を投与するステップが含まれる。

【0032】

【0032】これらの及びその他の態様、対象、実施形態は、以下の詳細な説明及び図面を読むことによってより明確になる。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1A】CD又はUCの患者におけるTNF α のレベルとベドリズマブとの関連を示す図である。図1Aは、ベースラインにおける高いTNF α レベルの結果、6週目においてベドリズマブが低くなることを示す本発明の例示的な実施形態の図である。

【図1B】CD又はUCの患者におけるTNF α のレベルとベドリズマブとの関連を示す図である。図1Bは、2週目における高いTNF α レベルの結果、6週目においてベドリズマブが低くなることを示す本発明の例示的な実施形態の図である。

【図2】ベースラインにおける高いVEGFレベルの結果、6週目においてベドリズマブが低くなることを示す本発明の例示的な実施形態を示す図である。

【図3A】2つの血管形成マーカー、ANG-1及びANG-2とベドリズマブのレベルとの関連を示す図である。図3Aは、ベースラインにおける高いANG-2レベルの結果、6週目においてベドリズマブが低くなることを示す本発明の例示的な実施形態の図である。

【図3B】2つの血管形成マーカー、ANG-1及びANG-2とベドリズマブのレベルとの関連を示す図である。図3Bは、ベースラインにおける高いANG-1レベルの結果、6週目においてベドリズマブが高くなることを示す本発明の例示的な実施形態の図である。

【図4A】治療中のアデノシンデアミナーゼ（ADA）のレベルとベドリズマブとの関係を示す図である。図4Aは、ベースラインにおける高いADAレベルの結果、6週目においてベドリズマブが高くなることを示す本発明の例示的な実施形態の図である。

【図4B】治療中のアデノシンデアミナーゼ（ADA）のレベルとベドリズマブとの関係を示す図である。図4Bは、2週目における高いADAレベルの結果、6週目においてベドリズマブが高くなることを示す本発明の例示的な実施形態の図である。

【図5A】特定のバイオマーカーがベドリズマブのレベルと関連しているか否かを判定するために用いた二変量近似対数グラフを示す図である。図5Bは、6週目におけるベドリズマブとベースラインにおけるヘモグロビン（HGB）の間に関連がないことを示す。

【図5B】特定のバイオマーカーがベドリズマブのレベルと関連しているか否かを判定するために用いた二変量近似対数グラフを示す図である。図5Aは、ベースラインにおける高いアルブミンレベルの結果、6週目においてベドリズマブが高くなることを示す。

【図6A】IL-12p40又はMMP9とベドリズマブとの関係を示す図である。図6Aは、6週目におけるベドリズマブとベースラインにおけるIL-12p40のレベルとの正の関連を示す。

【図6B】IL-12p40又はMMP9とベドリズマブとの関係を示す図である。図6Bは、6週目におけるベドリズマブと2週目におけるMMP9のレベルとの正の関連を示す。

【図7A】図7Aは、6週目におけるベドリズマブと2週目におけるMAdCAM-1との正の関連を示す。

【図7B】図7Bは6週目におけるベドリズマブとベースラインにおけるCRPとの関連を示す。

10

20

30

40

50

【図 8 A】ベドリズマブによる治療の結果、血清 4 7 インテグリンのレベルが増大し（図 8 A）、M A d C A M - 1 のレベルが減少する（図 8 B）ことを示す本発明の例示的な実施形態を示す図である。

【図 8 B】ベドリズマブによる治療の結果、血清 4 7 インテグリンのレベルが増大し（図 8 A）、M A d C A M - 1 のレベルが減少する（図 8 B）ことを示す本発明の例示的な実施形態を示す図である。

【図 9】ベドリズマブ治療コース（たとえばベースライン、0 週目の後、2 週目、及び 6 週目）の間の、試験した試料中の血清 4 7 インテグリンレベルの変化を示す図である。

【図 10】ベドリズマブ治療コース（たとえばベースライン、0 週目の後、2 週目、及び 6 週目）の間の、試験した試料中の血清 M A d C A M - 1 レベルの低下を示す図である。

【図 11 A】ベドリズマブ治療のベースラインにおける 2 つの予測バイオマーカーと 6 週目におけるベドリズマブのレベルとの相関を評価するために用いた多重回帰モデルのグラフを示す図である。図 11 A は、6 週目におけるベドリズマブレベルを予測するためのベースラインにおける V C A M - 1 及び 4 7 インテグリンを表す。

【図 11 B】ベドリズマブ治療のベースラインにおける 2 つの予測バイオマーカーと 6 週目におけるベドリズマブのレベルとの相関を評価するために用いた多重回帰モデルのグラフを示す図である。図 11 B は、6 週目におけるベドリズマブを予測するための V C A M - 1 と M A d C A M - 1 との相互作用（ベースライン）がある多重回帰モデルを示す。

【図 12 A】M A d C A M - 1 のレベルと I C A M - 1 又は V C A M - 1 との二変量近似対数グラフを示す図である。図 12 A は、ベースラインの M A d C A M - 1 レベルが可溶性 I C A M - 1 レベルと負に相関していることを示す。

【図 12 B】M A d C A M - 1 のレベルと I C A M - 1 又は V C A M - 1 との二変量近似対数グラフを示す図である。図 12 B は、ベースラインにおける M A d C A M - 1 とベースラインにおける可溶性 V C A M - 1 との負の相関を示す。

【図 13】ベドリズマブ誘導治療の間の M a d C A M - 1 のレベルの長期的変化及びペアワイズ P 値を示す図である。

【図 14】ベドリズマブ誘導治療の間に V C A M - 1 レベルが変化しないことを示す図である。

【図 15】ベドリズマブ誘導治療の間の血清 4 7 インテグリンレベルの長期的変化を示す図である。

【図 16】誘導治療にわたるベドリズマブの安定なレベルを示す図である。

【図 17】ベドリズマブに反応する患者の通院中の M A d C A M - 1 の長期的変化を示す図である。P 値は誘導治療から維持治療までのそれぞれの通院についてのベースラインからの変化について計算する。差異は統計学的に有意である。

【図 18】ベドリズマブに反応する患者の通院中の血清 4 7 インテグリンの長期的変化を示す図である。P 値は誘導治療から維持治療までのそれぞれの通院についてのベースラインからの変化について計算する。差異は統計学的に有意である。

【図 19 A】血清アルブミンのレベルとベドリズマブのレベルとを比較した二変量近似対数グラフを示す図である。図 19 A は、ベースラインにおける高いレベルの血清アルブミンが 6 週目における高いレベルのベドリズマブと関連していることを示す。

【図 19 B】血清アルブミンのレベルとベドリズマブのレベルとを比較した二変量近似対数グラフを示す図である。図 19 B は、ベースラインにおける高いレベルの血清アルブミンが 14 週目における高いレベルのベドリズマブと関連していることを示す。

【図 20 A】T N F のレベルとベドリズマブのレベルとを比較した二変量近似対数グラフを示す図である。図 20 A は、（ベースラインにおける）低いレベルの T N F が 2 週目における高いレベルのベドリズマブと関連していることを示す。

【図 20 B】T N F のレベルとベドリズマブのレベルとを比較した二変量近似対数グラフを示す図である。図 20 B は、ベースラインにおける高いレベルの T N F が 6 週目における低いレベルのベドリズマブと関連していることを示す。

10

20

30

40

50

【図 2 1】医師包括的評価（PGA）によって決定されたベドリズマブの臨床的反応群と非反応群との s - 4 7 インテグリンレベルの変化のグラフを示す図である。グラフは、ベドリズマブ治療における臨床的反応群又は非反応群の 0 週目（ベースライン）～ 2 週目（「1」）、0 週目～ 6 週目（「2」）、及び 0 週目～ 14 週目（「3」）のレベルの変化を示す。s - 4 7 インテグリンレベルの変化は、後の時点のレベルから前の時点のレベルを差し引くことによって決定した。この研究における患者は、ベドリズマブの標準的な誘導治療及び維持治療を受けた。

【図 2 2】ステロイド治療の中止によって決定されたベドリズマブの臨床的反応群と非反応群との s - 4 7 インテグリンレベルの変化のグラフを示す図である。グラフは、ベドリズマブ治療における臨床的反応群又は非反応群の 0 週目（ベースライン）～ 2 週目（「1」）、0 週目～ 6 週目（「2」）、及び 0 週目～ 14 週目（「3」）のレベルの変化を示す。s - 4 7 インテグリンレベルの変化は、後の時点のレベルから前の時点のレベルを差し引くことによって決定した。

【発明を実施するための形態】

【0034】

[発明の詳細な説明]

I. 定義

[0055]「炎症性腸疾患」又は「IBD」という用語には、たとえばクローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、及び未確定大腸炎（IC）等の消化器障害が含まれる。炎症性腸疾患（たとえばCD、UC、及びIC）は、過敏性腸症候群（IBS）を含む消化器管の他の障害、症候群、及び異常とは区別される。

【0035】

[0056]本明細書において用いる「試料」という用語には、患者から得られた任意の生物学的検体が含まれる。試料には、これだけに限らないが、全血、血漿、血清、赤血球、白血球（たとえば末梢血単核球細胞（PBM C）、多形核（PMN）細胞、管洗浄液、乳頭吸引液、リンパ（たとえばリンパ節の播種性腫瘍細胞）、骨髓吸引液、唾液、尿、大便（即ち糞便）、痰、気管洗浄液、涙液、微細針吸引液（たとえばランダム乳輪周囲微細針吸引によって採取）、その他の任意の体液、炎症部位の生検（たとえば針生検）等の組織試料、並びにそれらの細胞抽出液が含まれる。いくつかの実施形態においては、試料は全血又は血漿、血清、若しくは細胞ペレット等の血液の部分成分である。他の実施形態においては、試料は当技術で公知の任意の手法を用いて PBM C 及び / 又は PMN 細胞を単離することによって得られる。さらに他の実施形態においては、試料はたとえば消化管又は滑膜組織の一部等の炎症部位から得られる組織生検である。

【0036】

[0057]「マーカー」又は「バイオマーカー」という用語には、任意の生化学的マーカー、血清学的マーカー、遺伝子マーカー、又は炎症性腸疾患（IBD）を有する対象がベドリズマブ治療に反応するか否かを予測するために用いることができる他の臨床的又は超音波画像特性が含まれる。マーカーは、対象からの試料がベドリズマブ治療に反応性か非反応性かを分類するために用いることができる。いくつかの実施形態においては、マーカーは統計的解析と組み合わせて、個体における IBD の予測を提供するために用いることができる。

【0037】

[0058]「分類する」という用語には、試料を疾患の状態と「関連付ける」又は「類別する」ことが含まれる。ある例においては、「分類すること」は統計的証拠、経験的証拠、又はその両方に基づいている。ある実施形態においては、分類する方法及びシステムは、既知の病態を有する、いわゆる試料の訓練セットを用いる。一旦確立すれば、訓練データセットは、試料の未知の病態を分類するために未知の試料の特徴を比較する基礎、モデル、又はテンプレートとして役立つ。ある例においては、試料を分類することは、試料の病態を診断することと同義である。他のある例においては、試料を分類することは、試料の病態を別の病態と区別することと同義である。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 8 】

[0059]本発明は、個体から得られた試料中の少なくとも1つのマーカーの存在（又は非存在）又はレベル（たとえば濃度）を決定することに部分的に依拠している。本明細書において用いる「少なくとも1つのマーカーの存在を検出する」という用語には、当業者には公知の任意の定量的又は定性的アッセイを用いて目的のそれぞれのマーカーの存在を決定するステップが含まれる。ある例においては、特定の形質、変数、遺伝子型、及び/又は生化学的若しくは血清学的物質（たとえばタンパク質又は抗体）の存在又は非存在を決定する定性的アッセイは、それぞれの目的のマーカーを検出するために適している。他のある例においては、DNA、RNA、タンパク質、抗体、又は活性の存在又は非存在を決定する定量的アッセイは、それぞれの目的のマーカーを検出するために適している。本明細書において用いる「少なくとも1つのマーカーのレベルを検出する」という用語には、当業者には公知の任意の直接的又は間接的な定量的アッセイを用いて目的のそれぞれのマーカーのレベルを決定するステップが含まれる。ある例においては、たとえばDNA、RNA、タンパク質、抗体、又は活性の相対量又は絶対量を決定する定量的アッセイは、それぞれの目的のマーカーのレベルを検出するために適している。当業者は、マーカーのレベルを検出するために有用な任意のアッセイは、マーカーの存在又は非存在を検出するためにも有用であることを認識する。

10

【 0 0 3 9 】

[0060]「予測プロファイル」という用語には、個体の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50又はそれ以上のマーカー（複数可）が含まれ、マーカー（複数可）は血清学的マーカー、タンパク質マーカー、遺伝子マーカー、その他であってよい。いくつかの実施形態においては、マーカープロファイルは統計的解析とともに医師及び介護者に貴重な診断的洞察を提供することができる。他の実施形態においては、マーカープロファイルは任意選択で統計的解析とともに病状の予測（たとえばIBD又はCD）を提供する。統計的解析と組み合わせることで多種のマーカー（たとえば血清学的、炎症、タンパク質、その他）を用いることにより、本明細書に記載したアッセイは、IBD又はその臨床的サブタイプの患者を同定すること、合併疾患の進行のリスクを予測すること、病状の進行速度（たとえば合併疾患又は手術への進行速度）の評価を補助すること、並びに治療の選択を補助することによる診断、予測及び治療の価値を提供する。

20

30

【 0 0 4 0 】

[0061]「個体」、「対象」、又は「患者」という用語は、典型的にはヒトを意味するが、たとえば他の霊長類、げっ歯類、イヌ科動物、ネコ科動物、ウマ科動物、ヒツジ科動物、ブタ科動物、その他を含む他の動物も意味する。

【 0 0 4 1 】

[0062]「予測」という用語には、UC若しくはCDのありそうな経過及び転帰又は疾患からの回復の可能性を予想することが含まれる。

【 0 0 4 2 】

[0063]「UC又はCDの進行又は退縮のモニタリング」という用語には、個体の病状（たとえばUCの重篤度）を判定するための本発明の方法の使用が含まれる。いくつかの態様においては、本発明の方法は、たとえば試料中の少なくとも1つのマーカーの存在又はレベルに基づいて個体においてUCが速く、又は遅く進行する可能性を判定することによってUC又はCDの進行を予測するためにも用いることができる。他の態様においては、本発明の方法は、たとえば試料中の少なくとも1つのマーカーの存在又はレベルに基づいて個体においてUCが速く、又は遅く退縮する可能性を判定することによってUCの退縮を予測するためにも用いることができる。

40

【 0 0 4 3 】

[0064]「治療コース」という用語には、UC又はCDに関連する1つ又は複数の症状を緩和し又は予防するために取られる任意の治療的手法が含まれる。この用語はUCを有す

50

る個体の健康を改善するために有用な任意の化合物、薬剤、手順、又は治療計画を実施するステップを包含しており、任意の治療用薬剤並びに手術を含む。当業者は、たとえば本発明の方法に基づいて治療コース又は現在の治療コースの用量を変化させてもよいことを認識する。

【0044】

[0065]「治療コースを決定する」等の語句には、経験に由来するインデックス、スコア又は解析を、選択のため、たとえば薬剤の用量の選択、好適な薬剤、又は治療コース若しくは長さ、治療計画、又は現在の薬剤若しくは用量の維持の選択のために用いるステップが含まれる。ある態様においては、治療コースを決定するために、導かれた又は測定したインデックスを用いることができる。

10

【0045】

[0066]本明細書において用いる「後の時点において」という語句には、「後の時点までに」及び「後の時点以内に」等の語句が含まれる。たとえば、治療コース中の後の時点において対象が抗 4 7 インテグリン薬剤（たとえばベドリズマブ）に対する自己抗体を発現するか否かを予測する方法には、治療コース中の後の時点までに対象が抗 4 7 インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを予測する方法、並びに治療コース中の後の時点以内に対象が抗 4 7 インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを予測する方法が含まれる。

【0046】

[0067]「四分位解析」においては、ある範囲のデータを4つの等しい部分に分割する3つの数（値）が存在する。第1の四分位値（「下位四分位値」とも呼ばれる）は、その下にデータの下位25%が存在する数である。第2の四分位値（「中央値」）は、範囲を中央で分割し、その下にデータの50%が存在する。第3の四分位値（「上位四分位値」とも呼ばれる）は、その下にデータの75%及びその上にデータの上位25%が存在する。非限定的な例として、四分位解析は本明細書に記載した抗体又はその他のタンパク質マーカー等のマーカーの濃度レベルに適用することができ、第1の四分位値（<25%）におけるマーカーレベルには1の値が割り当てられ、第2の四分位値（25~50%）におけるマーカーレベルには2の値が割り当てられ、第3の四分位値（51%~<75%）におけるマーカーレベルには3の値が割り当てられ、第4の四分位値（75%~100%）におけるマーカーレベルには4の値が割り当てられる。

20

30

【0047】

II. 実施形態の詳細な説明

[0068]本発明は炎症性腸疾患（IBD）を有する対象がベドリズマブ治療に反応するか否かを予測する方法を提供し、本方法には

(a) 対象から得た試料中の少なくとも1つの予測マーカーの存在又はレベルを検出することによって予測マーカーのプロファイルを決定するステップ、及び

(b) ベドリズマブ治療への反応群又は非反応群として試料を分類するステップが含まれる。

【0048】

[0069]本発明は炎症性腸疾患（IBD）を有する対象が抗 4 7 インテグリン薬剤（たとえばベドリズマブ）に対する抗薬剤抗体（自己抗体）を発現するか否かを予測する方法も提供し、本方法には

40

(a) 対象から得た試料中の少なくとも1つの予測マーカーの存在又はレベルを検出することによって予測マーカーのプロファイルを決定するステップ、及び

(b) 予測マーカーのプロファイルに統計的解析を適用して、対象が抗薬剤抗体を発現する可能性がある否かを判定するステップ

が含まれる。

【0049】

[0070]さらに、本発明は炎症性腸疾患（IBD）を有する対象が抗 4 7 インテグリン薬剤による治療コース中の後の時点で抗 4 7 インテグリン薬剤（たとえばベドリズ

50

マブ)に対する抗薬剤抗体(自己抗体)を発現するか否かを予測する方法も提供し、本方法には

- (a) 対象から得た試料中の第1の時点における少なくとも1つの予測マーカーの存在又はレベルを測定して、第1の予測マーカーのプロファイルを決定するステップ、
- (b) 対象から得た試料中の後の時点における同じ少なくとも1つの予測マーカーの存在又はレベルを測定して、第2の予測マーカーのプロファイルを決定するステップ、及び
- (c) 第1及び第2の予測マーカーのプロファイルに統計的解析を適用して、対象が治療コース中に抗 4 7 インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを判定するステップ

が含まれる。

10

【0050】

[0071]ある態様においては、腫瘍壊死因子(TNF)治療に対して不十分な反応を有していたか、反応を喪失していたか、若しくは非耐性であった、又は臨床的反応を誘導し維持するため、臨床的寛解を誘導し維持するため、粘膜の内視鏡外観を改善するため、及びコルチコステロイド不使用の寛解を達成するためのコルチコステロイドに対して不十分な反応を有していたか、非耐性であったか、又は依存性を示していた、中度から重度に活性の潰瘍性大腸炎(UC)又はクローン病(CD)の成人患者において、ベドリズマブ(ENTYVIO(登録商標))が指示される。

【0051】

[0072]ベドリズマブは静脈内注入として30分かけて投与することができる。潰瘍性大腸炎又はクローン病の成人について推奨される用量は、0週、2週及び6週(0、2及び6週は誘導治療として)及びその後8週ごと(維持治療として14週、22週等)の静脈内注入による300mgの投与である。或いは、維持治療には4週ごとのベドリズマブの投与が含まれてもよい。14週目までに治療効果の証拠が見られない患者については治療を中止してもよい。

20

【0052】

A. 炎症性腸疾患(IBD)

[0073]炎症性腸疾患(IBD)は大腸及び小腸の炎症性病態の群である。IBDの主な形態はクローン病(CD)及び潰瘍性大腸炎(UC)である。その他のあまり一般的でないIBDの形態には、たとえば未確定大腸炎(IC)、コラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、空置性大腸炎、ベーチェット症候群、感染性大腸炎等が含まれる。「Methods of Diagnosing Inflammatory Bowel Disease」と題された米国特許出願公開第2008/0131439号が、あらゆる目的のため参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0053】

1. クローン病

[0074]クローン病(CD)は、消化管のいかなる部分をも侵襲する可能性がある慢性炎症疾患である。一般に、小腸の遠位部分、即ち回腸、及び盲腸が罹患する。他の例においては、この疾患は小腸、結腸、又は肛門直腸領域に限局される。CDは時には十二指腸及び胃、より稀には食道及び口腔を侵襲することがある。

40

【0054】

[0075]CDの臨床的兆候は様々であるが、これは部分的にはこの疾患の解剖学的局在が変化するためである。CDの最も頻度が高い症状は腹痛、下痢、及び再発する発熱である。CDは一般に腸閉塞又は瘻孔、罹患した腸のループの間の通過異常を伴う。CDには眼、関節、及び皮膚の炎症、肝疾患、腎結石、並びにアミロイドーシス等の合併症も含まれる。さらに、CDは腸がんのリスクの増大を伴う。

【0055】

[0076]いくつかの特徴がCDの病理学に特有である。貫粘膜性炎症として知られるCDに伴う炎症は、腸壁の全ての層を侵襲する。たとえば肥厚化及び浮腫は、疾患が長期化した場合に存在する線維化とともに、典型的には腸壁全体にわたって見られる。CDに特有

50

の炎症は不連続であり、「スキップ病巣」として知られる、炎症を起こした組織のセグメントが一見正常な腸によって分離されている。さらに、直線状の潰瘍化、浮腫、及び介在組織の炎症によって、腸粘膜の外観が「小石」状になる。これがCDの特徴である。

【0056】

[0077] CDの顕著な特徴は肉芽腫として知られる炎症細胞の離散した凝集物の存在であり、これは一般に粘膜下層に見られる。いくつかのCDの例では典型的な離散した肉芽腫が見られ、一方他の例では瀰漫性肉芽腫性反応又は非特異的貫壁性炎症が見られる。結果として、離散した肉芽腫の存在はCDの指標であるが、肉芽腫がない場合もこの疾患と矛盾しない。したがって、肉芽腫の存在よりもむしろ貫壁性又は不連続な炎症がCDの好ましい診断指標である (Rubin及びFarber、Pathology (第2版)、Philadelphia、J. B. Lippincott Company (1994))。

10

【0057】

[0078] クロウン病はそれが進行する際の疾患の挙動によって分類される。これはクロウン病のウィーン分類によって定式化された。Gascheら、Inflamm. Bowel Dis.、6巻：8～15頁(2000)参照。クロウン病の症状には3つのカテゴリーがある。(1) 狭窄性、(2) 浸潤性、(3) 炎症性。狭窄性疾患は腸管の狭窄化を引き起こし、これが腸閉塞又は糞便の径の変化に繋がる。浸潤性疾患は腸管と、皮膚等の他の構造との間の異常な通路(瘻孔)を作り出す。炎症性疾患(非狭窄性、非浸潤性疾患としても知られている)は、狭窄又は瘻孔を引き起こさずに炎症を引き起こす。

20

【0058】

[0079] したがって、クロウン病は消化管を侵し、同様の症状を引き起こすいくつかの異質な疾患のサブタイプの代表的なものである。CDに関連して本明細書において用いる「臨床的サブタイプ」という用語には、CDの1つの分類を他から区別する臨床的基準の組によって定義されるCDの分類が含まれる。非限定的な例として、CDの対象は、本明細書に記載した狭窄性(たとえば内部狭窄性)、浸潤性(たとえば内部浸潤性)、又は炎症性疾患を有するとして分類することができ、或いはこれら対象は線維狭窄性疾患、小腸疾患、内部穿孔性疾患、肛門周囲瘻管疾患、UC様疾患、小腸手術の必要性、UCの特徴の非存在、又はそれらの組合せを有するとして、追加的に又は代替的に分類することができる。

30

【0059】

[0080] ある例においては、CDの対象は合併したCD、即ち狭窄性又は浸潤性の表現型によって特徴付けられる臨床的サブタイプを有するとして分類することができる。他のある例においては、CDの対象は以下の1つ又は複数の合併症、即ち線維狭窄、内部穿孔性疾患、及び小腸手術の必要性によって特徴付けられるCDの形態を有するとして分類することができる。さらなる例においては、CDの患者は小腸手術を必要とする悪性の形態の線維狭窄性疾患を有するとして分類することができる。これらのサブタイプに関する基準は、たとえばGascheら、Inflamm. Bowel Dis.、6巻：8～15頁(2000)；Abreuら、Gastroenterology、123巻：679～688頁(2002)；Vasiliasら、Gut、47巻：487～496頁(2000)；Vasiliasら、Gastroenterology、110巻：1810～1819頁(1996)；及びGreensteinら、Gut、29巻：588～592頁(1988)に記載されている。

40

【0060】

[0081] CDの「線維狭窄サブタイプ」は、線維狭窄性疾患の1つ又は複数の一般に認められた特徴によって特徴付けられるCDの分類である。線維狭窄性疾患のそのような特徴には、これだけに限らないが、確認された持続性腸閉塞又は腸閉塞のための腸切除が含まれる。CDの線維狭窄性サブタイプは、穿孔、膿瘍、又は瘻孔等の他の症状を伴うことがあり、吐き気、嘔吐、腹部膨満、及び固体食品の食事不能等の腸閉塞の持続的症状によってさらに特徴付けられる。CDの線維狭窄性サブタイプを有する患者の腸管X線によって

50

、たとえば閉塞した部位の手前における腸の膨満を見ることができる。

【 0 0 6 1 】

[0082] C D の線維狭窄性サブタイプを有する対象における小腸手術の必要性は、このサブタイプのより悪性の形態を示すことがある。C D のさらなるサブタイプは当技術において知られており、定義された臨床的基準を用いて同定することができる。たとえば、内部穿孔性疾患は、腸管 - 腸管若しくは腸管 - 小嚢瘻孔、腹部内膿瘍、又は小腸穿孔の現在若しくは過去の証拠によって定義される C D の臨床的サブタイプである。肛門周囲穿孔性疾患は、肛門周囲瘻孔若しくは膿瘍又は直腸腔瘻孔の現在若しくは過去の証拠によって定義される C D の臨床的サブタイプである。C D の U C 様臨床的サブタイプは、左側結腸病変、出血若しくは緊急症状、及び結腸生検における腺窩膿瘍の現在若しくは過去の証拠によ

10

【 0 0 6 2 】

[0083] 当業者は、C D の臨床的サブタイプの間重複が存在し、C D の患者は C D の 2 つ以上の臨床的サブタイプを有し得ることを理解する。たとえば、C D の患者は C D の線維狭窄性サブタイプを有し、かつ小腸手術の必要性又は内部穿孔性疾患のサブタイプによって特徴付けられる臨床的サブタイプについての臨床的基準に合致することもある。同様に、本明細書に記載したマーカーは、C D の 2 つ以上の臨床的サブタイプを伴うことがある。

【 0 0 6 3 】

20

2 . 潰瘍性大腸炎

[0084] 潰瘍性大腸炎 (U C) は、痙攣、腹痛、直腸出血、血液、膿若しくは粘液の緩い排泄を伴う慢性下痢によって特徴付けられる大腸疾患である。U C の兆候は極めて幅広い。U C 患者の約 7 0 % の臨床コースにおいては再燃と寛解のパターンが典型的であるが、いくらかの U C 患者においては寛解のない慢性的症状が存在する。U C の局所的及び全身的合併症には、関節炎、ブドウ膜炎等の眼の炎症、皮膚潰瘍、及び肝疾患が含まれる。さらに、U C 、特にこの疾患の長期の延長した形態は、結腸癌のリスクの増大を伴う。

【 0 0 6 4 】

[0085] U C は通常、直腸の最遠位の部分から一定しない距離で近位に向かって延びる瀰漫性疾患である。「左側結腸炎」という用語は、結腸の遠位部を侵襲し、脾湾曲部まで遠くに延びる炎症を説明している。直腸を含まないこと又は結腸の右側 (近位部) のみの侵襲は、U C では普通ではない。U C の炎症プロセスは結腸に限定され、たとえば小腸、胃、又は食道は侵襲しない。さらに、U C は一般に腸壁の深い層には達しない粘膜の表面的な炎症によって識別される。変性した腸腺窩が好中球で満たされた腺窩膿瘍も U C に典型的である (R u b i n 及び F a r b e r 、 上 記) 。

30

【 0 0 6 5 】

[0086] ある例においては、U C に関して、症状の変化は、疾患の範囲 (即ち炎症を生じた結腸及び直腸の量) 及び炎症の強度の相違を反映している。疾患は直腸で始まり、結腸を「上に」移動し、さらなる臓器を侵襲する。U C は侵襲された結腸の量によって分類することができる。典型的には、直腸及び直腸付近の結腸の短いセグメントに局限された炎症を有する患者は、結腸により広がった炎症を有する患者よりも穏和な症状及び良好な予後を有する。

40

【 0 0 6 6 】

[0087] 直腸を侵襲することが少ない不連続な疾患である C D に比べて、U C は通常近位よりも遠位の方が重篤な結腸の連続的炎症によって特徴付けられる。U C における炎症は通常粘膜層に限定され、好中球及び腺窩膿瘍を伴う急性炎症性浸潤によって特徴付けられるという点で表面的である。対照的に、C D は常にではないがしばしば肉芽腫を伴って腸壁の全厚さを侵す。回盲弁において、又はそれより遠位の結腸内で終息する疾患は U C の指標であり、一方回腸終端部の侵襲、小石状外観、遠位部の潰瘍、又は瘻孔は、C D を示唆する。

50

【 0 0 6 7 】

[0088]潰瘍性大腸炎の種々のタイプは、炎症の場所及び範囲によって分類される。UC に関して本明細書で用いる「臨床的サブタイプ」という用語には、UC の 1 つの分類を他から区別する臨床的基準の組によって定義される UC の分類が含まれる。非限定的な例として、UC の患者は、潰瘍性直腸炎、直腸 S 字結腸炎、左側結腸炎、汎大腸炎、劇症大腸炎、及びそれらの組合せを有するとして分類することができる。これらのサブタイプに関する基準は、たとえば Kornbluthら、Am. J. Gastroenterol.、99 巻：1371～85 頁(2004)に記載されている。

【 0 0 6 8 】

[0089]潰瘍性直腸炎は、直腸に限局した炎症によって定義される UC の臨床的サブタイプである。直腸 S 字結腸炎は、直腸及び S 字結腸を侵す UC の臨床的サブタイプである。左側結腸炎は、直腸から結腸が脾臓付近で屈曲して上腹部を横切って走行し始める場所(脾湾曲部)までの結腸の左側全体を侵す UC の臨床的サブタイプである。汎大腸炎は結腸全体を侵す UC の臨床的サブタイプである。劇症大腸炎は稀であるが、重篤な汎大腸炎の一形態である。劇症大腸炎の患者は脱水、重篤な腹痛、出血を伴う長期の下痢、及びショックさえも伴い、極めて重症である。

10

【 0 0 6 9 】

[0090]いくつかの実施形態においては、UC の臨床的サブタイプの分類は、有効な治療のコースを計画する上で重要である。潰瘍性直腸炎、直腸 S 字結腸炎、及び左側結腸炎は、ステロイド系又はその他の浣腸剤及び発泡剤を含む局所薬剤を肛門から導入することによって治療できるが、汎大腸炎は活性成分が結腸の病変部全てに到達するように経口薬で治療しなければならない。

20

【 0 0 7 0 】

[0091]当業者は、UC の臨床的サブタイプの間重複が存在し、UC の患者は UC の 2 つ以上の臨床的サブタイプを有し得ることを理解する。同様に、本明細書に記載した予後マーカーは、UC の 2 つ以上の臨床的サブタイプを伴うことがある。

【 0 0 7 1 】

3. CD 又は UC の患者

[0092]いくつかの実施形態においては、本明細書に開示した方法の対象は、中度から重度の CD 又はクローン病活性インデックスのスコアが約 220～450 の患者である(CDAI は 0～約 600 の範囲であり、高いスコアは高い疾患活性を示す)。他の実施形態においては、対象は中度から重度の UC 又は約 6～12 の範囲のメイヨークリニックスコアを有し(メイヨークリニックスコアは 0～12 の範囲であり、高いスコアは活性疾患を示す)、S 字結腸鏡検査のサブスコアは少なくとも 2 で、肛門縁から 15 cm 以上延びる疾患を有している。

30

【 0 0 7 2 】

[0093]いくつかの実施形態においては、対象は抗 47 インテグリン薬剤(たとえばベドリズマブ)を受けていない。いくつかの実施形態においては、対象は抗 TNF 治療を受けていない。対象は抗 TNF 薬剤に非反応性と予測され得る。他の実施形態においては、対象は抗 TNF 薬剤に対する非耐性を発現している。いくつかの例においては、対象は抗 TNF 薬剤に対して不十分な反応を有していた。他の例においては、対象は抗 TNF 薬剤に対して反応を喪失していた。

40

【 0 0 7 3 】

[0094]本発明のいくつかの態様においては、本方法はベースラインにおいて(たとえば抗 47 インテグリン薬剤を受ける前に)実施される。本明細書に記載した 1 つ又は複数の予測マーカーの存在又はレベルは、単一の時点で検出され又は定量される。他の態様においては、本方法は誘導治療の間(たとえば抗 47 インテグリン薬剤治療の 0 週目～6 週目)に実施される。いくつかの実施形態においては、1 つ又は複数の予測マーカーの存在又はレベルは、誘導治療の間の 1 つ又は複数の時点で測定される。さらに他の態様においては、本方法は維持治療の間(たとえば抗 47 インテグリン薬剤治療の 8 週目

50

又はそれ以降)に実施される。いくつかの例においては、1つ又は複数の予測マーカーの存在又はレベルは、維持治療の間の1つ又は複数の時点で測定される。

【0074】

B. ベドリズマブへの反応を予測するためのマーカー

[0095]生化学的マーカー、血清学的マーカー、タンパク質マーカー、遺伝子マーカー、及び他の臨床的又は超音波画像特性を含む種々のIBDマーカーは、ベドリズマブ治療への反応を予測するための本発明の方法における使用に適している。ある態様においては、本明細書に記載した予測方法は、UC又はCDの患者がベドリズマブ治療に反応するか否かに関する予測を助け又は補助するために、1つ又は複数のマーカーについて決定した存在又は濃度レベルにアルゴリズム(たとえば統計的解析)を適用することを利用して

10

【0075】

[0096]以下の予測マーカーは、本発明における使用に適している。マーカーによってマーカープロファイルを作成することができる。好適なマーカーには、これだけに限らないが、TNF、ヒト血清アルブミン(HSA)、VEGF、アンジオポエチン-1(ANG-1)、アンジオポエチン-2(ANG-2)、アデノシンデアミナーゼ(ADA)、血清47インテグリン、IL-12p40、C反応性タンパク質(CRP)、MMP9、MAdCAM-1、VCAM-1、及びICAM-1が含まれる。

【0076】

[0097]いくつかの実施形態においては、本明細書で提供する方法には、1つ又は複数の、たとえば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれ以上の予測マーカーの存在又はレベルを測定/検出するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、本方法には血清47インテグリン及びMAdCAM-1の存在又はレベルを検出するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、本方法には血清47インテグリン及びTNFの存在又はレベルを検出するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、本方法には血清47インテグリン及びHSAの存在又はレベルを検出するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、本方法には血清47インテグリン及びANG-1の存在又はレベルを検出するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、本方法には血清47インテグリン及びANG-2の存在又はレベルを検出するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、本方法には血清47インテグリン及びIL12p40の存在又はレベルを検出するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、本方法には血清47インテグリン及びCRPの存在又はレベルを検出するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、本方法には血清47インテグリン及びMMP9の存在又はレベルを検出するステップが含まれる。他の実施形態においては、本方法には血清47インテグリン及びICAM-1の存在又はレベルを検出するステップが含まれる。他の実施形態においては、本方法には血清47インテグリン及びVCAM-1の存在又はレベルを検出するステップが含まれる。いくつかの態様においては、本方法には血清47インテグリン、MAdCAM-1、及び本明細書に提供する1つ又は複数の追加的なマーカーの存在又はレベルを検出するステップが含まれる。

20

30

40

【0077】

[0098]いくつかの実施形態においては、本方法にはMAdCAM-1及びVCAM-1の存在又はレベルを検出するステップが含まれる。他の実施形態においては、本方法にはMAdCAM-1及びICAM-1の存在又はレベルを検出するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、本方法にはMAdCAM-1及びTNFの存在又はレベルを検出するステップが含まれる。

【0078】

[0099]いくつかの実施形態においては、本方法にはANG-1、ADA、HSA、IL-12p40、MMP9、ICAM-1、VCAM-1、及び血清47インテグリンの存在又はレベルを検出するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、本方

50

法にはANG - 1、ADA、HSA、IL - 12 p 40、MMP9、ICAM - 1、及びVCAM - 1の存在又はレベルを検出するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、本方法にはANG - 1、ADA、HAS、IL - 12 p 40、MMP9、ICAM - 1、及びVCAM - 1の存在又はレベルを検出するステップが含まれる。

【0079】

[0100]いくつかの実施形態においては、本方法には1つ又は複数の、たとえば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又はそれ以上の時点において1つ又は複数の、たとえば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれ以上の予測マーカーの存在又はレベルを測定/検出するステップが含まれる。いくつかの実施形態においては、本方法には、たとえばベースライン（ペドリズムの投与前）、0週目の後（薬剤の最初の投与の直後）、薬剤治療の2週目、4週目、6週目、8週目、10週目、12週目、14週目、16週目、18週目、20週目、22週目、24週目、26週目、28週目、30週目、32週目、34週目、36週目、38週目、40週目、42週目、44週目、46週目、48週目、50週目、52週目、又はそれらの任意の組合せにおいて1つ又は複数の、たとえば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれ以上の予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップが含まれる。他の例においては、1つ又は複数の予測マーカー、たとえば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれ以上の予測マーカーの存在又はレベルは、治療のコースの間、週1回又はそれより少ない回数、測定される。

10

20

【0080】

[0101]いくつかの実施形態においては、1つ又は複数の、たとえば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれ以上の予測マーカーの存在又はレベルがベースラインにおいて検出される。いくつかの実施形態においては、1つ又は複数の、たとえば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれ以上の予測マーカーの存在又はレベルが2週目において検出される。いくつかの実施形態においては、1つ又は複数の、たとえば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれ以上の予測マーカーの存在又はレベルが4週目において検出される。いくつかの実施形態においては、1つ又は複数の、たとえば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれ以上の予測マーカーの存在又はレベルが6週目において検出される。いくつかの実施形態においては、1つ又は複数の、たとえば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれ以上の予測マーカーの存在又はレベルが抗薬剤抗体の発現の前に検出される。その他の実施形態においては、1つ又は複数の、たとえば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれ以上の予測マーカーの存在又はレベルが維持治療の間の任意の時点で抗薬剤抗体の発現の前に検出される。

30

40

【0081】

[0102]ある例においては、特定のバイオマーカーの存在又はレベルは、たとえばハイブリダイゼーションアッセイ又は増幅に基づくアッセイ等のアッセイによって、mRNA発現のレベルで検出される。他のある例においては、特定のバイオマーカーの存在又はレベルは、たとえば免疫アッセイ（たとえばELISA）、免疫組織化学アッセイ又は近接二重検出アッセイを用いて、タンパク質発現のレベルで検出される。血清、血漿、唾液、又は尿試料等の試料中のバイオマーカーの存在又はレベルを決定するための好適なELISAキットは、たとえばR & D Systems, Inc. (Minneapolis, MN)、Neogen Corp. (Lexington, KY)、Alpco Diagnostics (Salem, NH)、Assay Designs, Inc. (Ann

50

Arbor, MI)、BD Biosciences Pharmingen (San Diego, CA)、Invitrogen (Camarillo, CA)、Calbiochem (San Diego, CA)、CHEMICON International, Inc. (Temecula, CA)、Antigenix America Inc. (Huntington Station, NY)、QIAGEN Inc. (Valencia, CA)、Bio-Rad Laboratories, Inc. (Hercules, CA) 及び/又は Bender MedSystems Inc. (Burlingame, CA) から入手可能である。いくつかの実施形態においては、近接二重検出アッセイは C E E R (商標) (協調的酵素増強反応免疫アッセイ) アッセイであり、抗体マイクロアレイ系プラットフォームを利用して、試料中で使用可能性が制限される分析物質を測定することができるユニークな「三重抗体酵素チャネリング」免疫複合体を形成させる。C E E R (商標) の詳細な説明は、たとえば米国特許第 8 1 6 3 4 9 9 号に見られ、該特許はあらゆる目的のため参照により全体として本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 2 】

1. 増殖因子

[0103] 試料中の 1 つ又は複数の増殖因子の存在又はレベルの決定も、本発明において有用である。本明細書において用いる「増殖因子」という用語には、細胞の増殖及び/又は細胞の分化を刺激することができる種々の任意のペプチド、ポリペプチド、又はタンパク質が含まれる。ある態様においては、これだけに限らないが、血管内皮細胞増殖因子 (V E G F) を含む少なくとも 1 つの増殖因子の存在又はレベル。

【 0 0 8 3 】

[0104] 「V E G F」又は「血管内皮細胞増殖因子」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1) 以下に示すヒト V E G F 配列に対して好ましくは少なくとも約 5 0、7 5、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、3 0 0、4 0 0、4 1 0 又はそれ以上のアミノ酸の領域にわたって約 6 0 % を超えるアミノ酸配列の同等性、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、好ましくは 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % 若しくは 9 9 % 又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2) 抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含む免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたバリエーションと結合し、(3) V E G F 結合タンパク質と結合し、(4) V E G F リガンド結合タンパク質に結合する天然産生の V E G F リガンドと競合し、(5) 膜結合 V E G F 結合タンパク質を有する細胞における脈管形成及び/又は血管形成を誘導し、(6) 厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたバリエーションと特異的にハイブリダイズし、(7) ヒト V E G F m R N A 配列に対して、好ましくは少なくとも約 1 0 0、2 0 0、3 0 0、4 0 0 又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約 9 0 % を超え、好ましくは約 9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は (8) ヒト V E G F ポリペプチド配列の少なくとも 2 5、しばしば 5 0、7 5、1 0 0、1 2 5 又は 1 4 3 の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。

【 0 0 8 4 】

[0105] ヒト V E G F ポリペプチド配列は、たとえば Genbank アクセッション番号 NP__001020537、NP__001020538、NP__001020539、NP__001020540、NP__001020541、NP__001028928、NP__001165093、NP__001165094、NP__001165095、NP__001165096、NP__001165097、NP__001165098、NP__001165099、NP__001165100、NP__001165101、NP__001191313、及び NP__001191314 で説明されている。ヒト V E G F m R N A (コーディング) 配列は、たとえば Genbank アクセッション番号 NM__001

025366、NM__001025367、NM__001025368、NM__001025370、NM__001025356、NM__001033756、NM__001171622、NM__001171623、NM__00117624、NM__001171625、NM__001171626、NM__001171627、NM__001171628、NM__001171629、NM__001171630、NM__001204384、NM__001204385、及びNM__003376で説明されている。当業者は、VEGFが血管内皮細胞増殖因子、VEGF1、VEGF-A、VEGFA、VPF、血管透過因子、及びMVCD1としても知られていることを理解する。当業者はVEGFのバリエーション、アイソフォーム、代替の配列も本発明において有用であることを理解する。

【0085】

2. 細胞間接着分子 - 1 (ICAM - 1)

[0106]「ICAM - 1」又は「細胞間接着分子1」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1)以下に示すヒトICAM - 1配列に対して好ましくは少なくとも約50、75、100、150、200、250、300、400、500、525又はそれ以上のアミノ酸の領域にわたって約60%を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2)抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含む免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたバリエーションと結合し、(3)ICAM - 1結合タンパク質と結合し、(4)厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたバリエーションと特異的にハイブリダイズし、(5)ヒトICAM - 1 mRNA配列に対して、好ましくは少なくとも約100、200、300、400又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約90%を超え、好ましくは約96%、97%、98%、99%又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(6)ヒトICAM - 1ポリペプチド配列の少なくとも25、しばしば50、75、100、125又は143の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。ヒトICAM - 1ポリペプチド配列は、たとえばGenbankアクセッション番号NP__000192で説明されている。ヒトICAM - 1 mRNA (コーディング)配列は、たとえばGenbankアクセッション番号NM__000201で説明されている。当業者はICAM - 1のバリエーション、アイソフォーム、代替の配列も本発明において有用であることを理解する。

【0086】

[0107]ICAM - 1は白血球及び内皮細胞の膜に低濃度で連続的に存在する膜貫通細胞接着タンパク質である。サイトカイン刺激によって濃度は大幅に増大する。ICAM - 1はIL - 1及びTNFによって誘導することができ、血管内皮細胞、マクロファージ、及びリンパ球によって発現する。IBDにおいては、炎症性サイトカインがICAM - 1等の接着分子の発現を上方調節することによって炎症を引き起こす。接着分子の発現の増大によってより多くのリンパ球が感染組織に動員され、組織炎症を起こす(Gokera、J. Gastroenterol.、32巻：480頁(1997)及びRijckenら、Gu、51巻：529頁(2002)参照)。ICAM - 1は細胞間接着分子1遺伝子によってコードされており(ICAM1; Entrez Gene ID: 3383; Genbankアクセッション番号NM__000201)、細胞間接着分子1前駆体ポリペプチド(Genbankアクセッション番号NP__000192)のプロセッシングの後で産生される。

【0087】

3. 血管細胞接着分子 - 1 (VCAM - 1)

[0108]「VCAM - 1」又は「血管細胞接着分子1」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1)以下に示すヒトVCAM - 1配列に対して好ましくは少なくとも約50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、7

10

20

30

40

50

00、720、730又はそれ以上のアミノ酸の領域にわたって約60%を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2)抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含む免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたバリエーションと結合し、(3)VCAM-1結合タンパク質と結合し、(4)厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたバリエーションと特異的にハイブリダイズし、(5)ヒトVCAM-1 mRNA配列に対して、好ましくは少なくとも約100、200、300、400又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約90%を超え、好ましくは約96%、97%、98%、99%又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(6)ヒトVCAM-1ポリペプチド配列の少なくとも25、しばしば50、75、100、125又は143の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。

10

【0088】

[0109]VCAM-1はリンパ球、単球、好酸球、及び好塩基球の血管内皮への接着を媒介する膜貫通細胞接着タンパク質である。サイトカインによる内皮細胞内のVCAM-1の上方調節は(たとえば腫瘍壊死因子(TNF)及びインターロイキン-1(IL-1)に反応した)遺伝子転写の増大の結果として起こる。VCAM-1は血管細胞接着分子1遺伝子(VCAM1; Entrez Gene ID:7412)によってコードされており、トランスクリプト(Genbankアクセッション番号NM_001078(バリエーション1)又はNM_080682(バリエーション2))の選択的スプライシング及び前駆体ポリペプチドスプライスアイソフォーム(Genbankアクセッション番号NP_001069(アイソフォームa)又はNP_542413(アイソフォームb))のプロセッシングの後に産生される。

20

【0089】

[0110]ある例においては、IgSF CAMの存在又はレベルは、たとえばハイブリダイゼーションアッセイ又は増幅に基づくアッセイ等のアッセイによって、mRNA発現のレベルで検出される。他のある例においては、ICAM-1又はVCAM-1等のIgSF CAMの存在又はレベルは、たとえば免疫アッセイ(たとえばELISA又は免疫電気化学発光アッセイ)又は免疫組織化学アッセイによってタンパク質発現のレベルで検出される。組織試料、生検、血清、血漿、唾液、尿、又は糞便等の試料中のICAM-1及び/又はVCAM-1の存在又はレベルを決定するための好適な抗体及び/又はELISAキットは、たとえばInvitrogen(Camarillo, CA)、Santa Cruz Biotechnology, Inc.(Santa Cruz, CA)、及び/又はAbcam Inc.(Cambridge, MA)から入手可能である。

30

【0090】

4. 急性相タンパク質

[0111]試料中の1つ又は複数の急性相タンパク質の存在又はレベルの決定も、本発明において有用である。急性相タンパク質は、その血漿中濃度が炎症に反応して増大(陽性の急性相タンパク質)又は減少(陰性の急性相タンパク質)するタンパク質の種類である。この反応は急性相反応と呼ばれる(急性相応答とも呼ばれる)。陽性の急性相タンパク質の例には、これだけに限らないが、C反応性タンパク質(CRP)が含まれる。

40

【0091】

[0112]「CRP」又は「C反応性タンパク質」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1)以下に示すヒトCRP配列に対して好ましくは少なくとも約50、75、100、150、200、210、220又はそれ以上のアミノ酸の領域にわたって約60%を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2)抗

50

体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含む免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたバリエーションと結合し、(3) CRP 結合タンパク質と結合し、(4) 厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたバリエーションと特異的にハイブリダイズし、(5) ヒト CRP mRNA 配列に対して、好ましくは少なくとも約 100、200、300、400 又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約 90% を超え、好ましくは約 96%、97%、98%、99% 又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(6) ヒト CRP ポリペプチド配列の少なくとも 25、しばしば 50、75、100、125 又は 143 の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。

10

【0092】

[0113] CRP は炎症への反応において血液中に見出されるタンパク質(急性相タンパク質)である。CRP は典型的には肝及び肥満細胞(アジポサイト)によって産生される。これはタンパク質のペントラキシンファミリーの一員である。ヒト CRP ポリペプチド配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NP_000558 で説明されている。ヒト CRP mRNA (コーディング)配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NM_000567 で説明されている。当業者は、CRP が PTX1、MGC88244、及び MGC149895 としても知られていることを認識する。

【0093】

[0114] ある例においては、特定の急性相タンパク質の存在又はレベルは、たとえばハイブリダイゼーションアッセイ又は増幅に基づくアッセイ等のアッセイによって、mRNA 発現のレベルで検出される。他のある例においては、特定の急性相タンパク質の存在又はレベルは、たとえば免疫アッセイ(たとえば ELISA)又は免疫組織化学アッセイによってタンパク質発現のレベルで検出される。たとえば、Alpco Diagnostics (Salem, NH) から入手可能なサンドイッチ比色 ELISA アッセイを用いて血清、血漿、尿、又は糞便の試料中の CRP のレベルを決定することができる。同様に、Biomedical Corporation (Foster City, CA) から入手可能な ELISA キットを用いて試料中の CRP レベルを検出することができる。試料中の CRP レベルを決定するための他の方法は、たとえば米国特許第 6838250 号、6406862 号、及び 7439019 号、並びに米国特許出願公開第 2006/0019410 号に記載されている。CRP レベルを決定するための追加的な方法には、たとえば免疫比濁アッセイ、急速免疫拡散アッセイ、及び目視凝集アッセイが含まれる。血清、血漿、唾液、尿、又は糞便等の試料中の SAA の存在又はレベルを決定するための好適な ELISA キットは、たとえば Antigenix America Inc. (Huntington Station, NY)、Abazyme (Needham, MA)、USCN Life (Missouri City, TX)、及び/又は U.S. Biological (Swampscott, MA) から入手可能である。

20

30

【0094】

5. 粘膜アドレシン細胞接着分子(MAdCAM-1)

[0115] 「粘膜アドレシン細胞接着分子」又は「MAdCAM-1」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1) 以下に示すヒト MAdCAM-1 配列に対して好ましくは少なくとも約 50、75、100、150、200、250、281、290 又はそれ以上のアミノ酸の領域にわたって約 60% を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 若しくは 99% 又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2) 抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含む免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたバリエーションと結合し、(3) MAdCAM-1 結合タンパク質と結合し、(4) 厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたバリエーションと特異的にハイブリダイズし、(5) ヒト MAdCAM-1 mRNA 配列に対して、好ましくは少な

40

50

くとも約100、200、300、400又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約90%を超え、好ましくは約96%、97%、98%、99%又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(6)ヒトMAdCAM-1ポリペプチド配列の少なくとも25、しばしば50、75、100、125又は143の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。

【0095】

[0116]MAdCAM-1は慢性炎症組織への白血球の浸潤の媒介において重要な予測マーカーであり、Tリンパ球の腸へのホーミングに重要な役割を果たす。ヒトMAdCAM-1ポリペプチド配列はたとえばGenbankアクセッション番号NP_570118で説明されている。ヒトMAdCAM-1 mRNA(コーディング)配列は、たとえばGenbankアクセッション番号NM_130762で説明されている。当業者は、MAdCAM-1のバリエーション、アイソフォーム、代替配列も本発明において有用であることを認識する。

10

【0096】

[0117]MAdCAM-1は腸内皮細胞によって発現され、その発現は炎症性腸疾患(IBD)の状況を含む炎症の条件下で増大する。この分子は尿及び血清等の体液中でサンドイッチELISAアッセイによって検出されたが、これが内皮表面から解離して可溶性(s)-MAdCAM-1として循環中に放出される機構は十分明らかになっていない。s-MAdCAM-1は、ベドリズムブ、即ち潰瘍性大腸炎(UC)及びクローン病(CD)の治療のために承認された新規なアルファ-4ベータ-7(47)アンタゴニストによる治療の間に検出された。

20

【0097】

6. TNF

[0118]「TNF」又は「腫瘍壊死因子」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1)以下に示すヒトTNF配列に対して好ましくは少なくとも約50、75、100、150、200、225、230又はそれ以上のアミノ酸の領域にわたって約60%を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2)抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含む免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたバリエーションと結合し、(3)TNF結合タンパク質と結合し、(4)TNFリガンド結合タンパク質に結合する天然産生のTNFリガンドと競合し、(5)膜結合TNF結合タンパク質を有する細胞におけるアポトーシスを誘導し、(6)厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたバリエーションと特異的にハイブリダイズし、(7)ヒトTNF mRNA配列に対して、好ましくは少なくとも約100、200、300、400又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約90%を超え、好ましくは約96%、97%、98%、99%又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(8)ヒトTNFポリペプチド配列の少なくとも25、しばしば50、75、100、125又は143の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。ヒトTNFポリペプチド配列は、たとえばGenbankアクセッション番号NP_000585で説明されている。ヒトTNF mRNA(コーディング)配列は、たとえばGenbankアクセッション番号NM_000594で説明されている。当業者は、TNFのバリエーション、アイソフォーム、代替の配列も本発明において有用であることを理解する。

30

40

【0098】

[0119]他の実施形態においては、サンドイッチアッセイ又はELISA等の免疫アッセイを用いてTNFを測定することができる。非限定的な例には、Human TNF High Sensitivity ELISA(Cat. No. BMS223HS,

50

e Bioscience, San Diego, CA)、Erenna Human TNF イムノアッセイ (Cat. No. 03-0022-xx, Singulex, Alameda, CA)、Human TNF サイトカインアッセイ (Cat. No. K151BHA-5, Meso Scale Diagnostics (MSD), Rockville, MD) 及びマルチマーイムノアッセイ (たとえば米国特許第 8450069 号に記載、Singulex) が含まれる。

【0099】

7. ヒト血清アルブミン (HSA)

[0120] 「ヒト血清アルブミン」又は「HSA」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1) 以下に示すヒトHSA配列に対して好ましくは少なくとも約50、75、100、150、200、250、281、300、400、500、600又はそれ以上のアミノ酸の領域にわたって約60%を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2) 抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含む免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたバリエーションと結合し、(3) HSA結合タンパク質と結合し、(4) 厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたバリエーションと特異的にハイブリダイズし、(5) ヒトHSA mRNA配列に対して、好ましくは少なくとも約100、200、300、400又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約90%を超え、好ましくは約96%、97%、98%、99%又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(6) ヒトHSAポリペプチド配列の少なくとも25、しばしば50、75、100、125又は143の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。ヒトHSAポリペプチド配列は、たとえばGenbankアクセッション番号NP_000468で説明されている。ヒトHSA mRNA (コーディング) 配列は、たとえばGenbankアクセッション番号NM_000477で説明されている。当業者は、HSAのバリエーション、アイソフォーム、代替配列も本発明において有用であることを認識する。

【0100】

8. アンジオポエチン - 1 及び - 2 (ANG - 1 及び ANG - 2)

[0121] 「アンジオポエチン - 1」又は「ANG - 1」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1) 以下に示すヒトANG - 1配列に対して好ましくは少なくとも約50、75、100、150、200、250、281、300、400、450、475又はそれ以上のアミノ酸の領域にわたって約60%を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2) 抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含む免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたバリエーションと結合し、(3) ANG - 1結合タンパク質と結合し、(4) ANG - 1リガンド結合タンパク質に結合する天然産生のANG - 1リガンドと競合し、(5) 膜結合ANG - 1結合タンパク質を有する細胞における脈管形成を誘導し、(6) 厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたバリエーションと特異的にハイブリダイズし、(7) ヒトANG - 1 mRNA配列に対して、好ましくは少なくとも約100、200、300、400又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約90%を超え、好ましくは約96%、97%、98%、99%又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(8) ヒトANG - 1ポリペプチド配列の少なくとも25、しばしば50、75、100、125又は143の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。ヒトANG - 1ポリペプチド配列は、たとえ

ば Genbank アクセション番号 NP__001137 及び NP__001146 で説明されている。ヒト ANG - 1 mRNA (コーディング) 配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NM__001146 及び NM__001199859 で説明されている。当業者は、ANG - 1 のバリエーション、アイソフォーム、代替の配列も本発明において有用であることを理解する。

【0101】

[0122] 「アンジオポエチン - 2」又は「ANG - 2」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1) 以下に示すヒト ANG - 2 配列に対して好ましくは少なくとも約 50、75、100、150、200、250、又は 281 のアミノ酸の領域にわたって約 60% を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 若しくは 99% 又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2) 抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含む免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたバリエーションと結合し、(3) ANG - 2 結合タンパク質と結合し、(4) ANG - 2 リガンド結合タンパク質に結合する天然産生の ANG - 2 リガンドと競合し、(5) 膜結合 ANG - 2 結合タンパク質を有する細胞における脈管形成を誘導し、(6) 厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたバリエーションと特異的にハイブリダイズし、(7) ヒト ANG - 2 mRNA 配列に対して、好ましくは少なくとも約 100、200、300、400 又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約 90% を超え、好ましくは約 96%、97%、98%、99% 又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(8) ヒト ANG - 2 ポリペプチド配列の少なくとも 25、しばしば 50、75、100、125 又は 143 の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。ヒト ANG - 2 ポリペプチド配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NP__001112359、NP__001112360 及び NP__001138 で説明されている。ヒト ANG - 2 mRNA (コーディング) 配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NM__001118887、NM__001118888 及び NM__001147 で説明されている。当業者は、ANG - 2 のバリエーション、アイソフォーム、代替の配列も本発明において有用であることを理解する。

【0102】

9. アデノシンデアミナーゼ (ADA)

[0123] 「アデノシンデアミナーゼ」又は「ADA」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1) 以下に示すヒト ADA 配列に対して好ましくは少なくとも約 50、75、100、150、200、250、281 のアミノ酸の領域にわたって約 60% を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 若しくは 99% 又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2) 抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含む免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたバリエーションと結合し、(3) ADA 結合タンパク質と結合し、(4) 厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたバリエーションと特異的にハイブリダイズし、(5) ヒト ADA mRNA 配列に対して、好ましくは少なくとも約 100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000 又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約 90% を超え、好ましくは約 96%、97%、98%、99% 又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(6) ヒト ADA ポリペプチド配列の少なくとも 25、しばしば 50、75、100、125 又は 143 の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。ヒト ADA ポリペプチド配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NP__000013 で説明されている。ヒト ADA mRNA (コー

ディング)配列は、たとえばGenbankアクセッション番号NM__000022で説明されている。当業者はADAのバリエーション、アイソフォーム、代替の配列も本発明において有用であることを理解する。

【0103】

10. 4 ヒンテグリン

[0124]「4 ヒンテグリン」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1)以下に示すヒンテグリン配列に対して好ましくは少なくとも約50、75、100、150、200、250、又は281のアミノ酸の領域にわたって約60%を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2)抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含む免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたバリエーションと結合し、(3)4 ヒンテグリン結合タンパク質と結合し、(4)厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたバリエーションと特異的にハイブリダイズし、(5)ヒンテグリンmRNA配列に対して、好ましくは少なくとも約100、200、300、400又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約90%を超え、好ましくは約96%、97%、98%、99%又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(6)ヒンテグリンポリペプチド配列の少なくとも25、しばしば50、75、100、125又は143の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。ヒンテグリンポリペプチド配列は、たとえばGenbankアクセッション番号NP__000876及びNP__000880で説明されている。ヒンテグリンmRNA(コーディング)配列は、たとえばGenbankアクセッション番号NM__000885及びNM__000889で説明されている。当業者は、4 ヒンテグリンのバリエーション、アイソフォーム、代替配列も本発明において有用であることを認識する。

10

20

【0104】

11. ヘモグロビン(Hgb)

[0125]「ヘモグロビン」又は「Hb」又は「Hgb」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1)以下に示すヒンテグリン配列に対して好ましくは少なくとも約50、75、100、150、200、250、又は281のアミノ酸の領域にわたって約60%を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2)抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含むHb免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたバリエーションと結合し、(3)Hb結合タンパク質と結合し、(4)厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたバリエーションと特異的にハイブリダイズし、(5)ヒンテグリンサブユニット、及び/又はRNA配列に対して、好ましくは少なくとも約100、200、300、400又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約90%を超え、好ましくは約96%、97%、98%、99%又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(6)ヒンテグリンサブユニット、及び/又はポリペプチド配列の少なくとも25、しばしば50、75、100、125又は143の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。

30

40

【0105】

[0126]ヒンテグリンポリペプチド配列は、たとえばGenbankアクセッション番号NP__000558で説明されている。ヒンテグリンmRNA(コーディング)配列は、たとえばGenbankアクセッション番号NM__000549で説明さ

50

れている。ヒトヘモグロビン ポリペプチド配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NP_000509 で説明されている。ヒトヘモグロビン mRNA (コーディング) 配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NM_000518 で説明されている。ヒトヘモグロビン ポリペプチド配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NP_000510 で説明されている。ヒトヘモグロビン mRNA (コーディング) 配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NM_000519 で説明されている。ヒトヘモグロビン ポリペプチド配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NP_000550 及び NP_000175 で説明されている。ヒトヘモグロビン mRNA (コーディング) 配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NM_000559 及び NM_000184 で説明されている。当業者は、ヘモグロビン、及びサブユニットのパリアント、アイソフォーム、代替配列も本発明において有用であることを認識する。

10

【0106】

12. マトリクスメタロプロテイナーゼ9 (MMP9)

[0127] 「MMP9」又は「マトリクスメタロプロテイナーゼ9」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1) 以下に示すヒトMMP9配列に対して好ましくは少なくとも約50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、700、又は707のアミノ酸の領域にわたって約60%を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2) 抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含むMMP9免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたパリアントと結合し、(3) MMP9結合タンパク質と結合し、(4) 厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたパリアントと特異的にハイブリダイズし、(5) ヒトMMP9 mRNA配列に対して、好ましくは少なくとも約100、200、300、400、500、1000、1500、2000、2300、又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約90%を超え、好ましくは約96%、97%、98%、99%又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(6) ヒトMMP9ポリペプチド配列の少なくとも25、しばしば50、75、100、125又は143又はそれ以上の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形パリアント、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。

20

30

【0107】

[0128] ヒトMMP9ポリペプチド配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NP_004985 で説明されている。ヒトMMP9 mRNA (コーディング) 配列は、たとえば Genbank アクセション番号 NM_004994 で説明されている。当業者は、MMP9のパリアント、アイソフォーム、代替配列も本発明において有用であることを認識する。

【0108】

13. IL-12p40

[0129] 「IL-12p40」又は「IL-12サブユニットp40」という用語は、本明細書でさらに説明するように、(1) 以下に示すヒトIL-12p40配列に対して好ましくは少なくとも約50、75、100、150、200、250、300、又は328のアミノ酸の領域にわたって約60%を超えるアミノ酸配列の同等性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又はそれ以上のアミノ酸配列の同等性を有するアミノ酸配列を有し、(2) 抗体、たとえば以下に示すアミノ酸配列を含むIL-12p40免疫原に対して産生されたポリクローナル抗体、又はその保存的に修飾されたパリアントと結合し、(3) IL-12p40結合タンパク質と結合し、(4) 厳しいハイブリダイゼーション条件下で以下に示す核酸配列又はその保存的に修飾されたパリアントと

40

50

特異的にハイブリダイズし、(5) ヒト IL-12p40 mRNA 配列に対して、好ましくは少なくとも約 100、200、300、400、500、600、1000、2000、2300、又はそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって約 90% を超え、好ましくは約 96%、97%、98%、99% 又はそれ以上のヌクレオチド配列の同等性を有する核酸配列を有し、及び/又は(6) ヒト IL-12p40 ポリペプチド配列の少なくとも 25、しばしば 50、75、100、125 又は 143 の連続的なアミノ酸残基を有する、単離された核酸、ポリペプチド及び多形バリエーション、対立遺伝子、ミュータント、並びにその種間相同物を意味する。

【0109】

[0130] ヒト IL-12p40 ポリペプチド配列は、たとえば Genbank アクセス番号 NP_002178 で説明されている。ヒト IL-12p40 mRNA (コーディング) 配列は、たとえば Genbank アクセス番号 NM_002187 で説明されている。当業者は、IL-12p40 のバリエーション、アイソフォーム、代替配列も本発明において有用であることを認識する。

10

【0110】

14. ベドリズマブへの反応又は非反応の予測

[0131] いくつかの実施形態においては、ベドリズマブ治療のベースライン又は 2 週目における患者血清中のカットオフ値と比較して高いレベルの TNF の存在は、6 週目における患者のベドリズマブレベルがカットオフ値と比較して低下する可能性があることを示している。他の実施形態においては、患者がベースライン又は 2 週目でカットオフ値と比較して高いレベルの VEGF を有している場合に、6 週目における患者のベドリズマブレベルはカットオフ値と比較して低下する可能性がある。さらに他の実施形態においては、患者がベースライン又は 2 週目でカットオフ値と比較して高いレベルの ANG-2 を有している場合に、6 週目における患者のベドリズマブレベルはカットオフ値と比較して低下する可能性がある。さらに他の実施形態においては、患者がベースライン又は 2 週目でカットオフ値と比較して高いレベルの CRP を有している場合に、6 週目における患者のベドリズマブレベルはカットオフ値と比較して低下する可能性がある。いくつかの実施形態においては、患者がベースライン又は 2 週目でカットオフ値と比較して高いレベルの VCAM-1 を有している場合に、6 週目における患者のベドリズマブレベルはカットオフ値と比較して低下する可能性がある。いくつかの例においては、6 週目における低いベドリズマブレベルの存在は、患者がベドリズマブに対する自己抗体を有していることを示している。特定の予測マーカーに対するカットオフ値は、6 週目において高いベドリズマブレベルを有する可能性がある対象の参照集団から確立することができる。いくつかの場合においては、参照集団にはベドリズマブに対する臨床的反応(たとえば CD について CDAI スコアの 70 ポイント以上の減少、UC についての直腸出血スコア 0 又は 1 における少なくとも 1 ポイントの減少を伴うメイヨークリニカルスコアの少なくとも 3 ポイントの低減及びベースラインスコアからの少なくとも 30% の減少)があった対象が含まれる。低いベドリズマブレベルは、臨床的反応があったか、臨床的寛解状態にあるか、又はベドリズマブに対する自己抗体を有しない患者からの試料中のベドリズマブのレベルと関連するか、比較され得る。いくつかの実施形態においては、CD 又は UC の対象についての血清ベドリズマブの低いレベルは約 33 ~ 34 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満である。

20

30

40

【0111】

[0132] いくつかの実施形態においては、ベースラインにおける患者血清中のカットオフ値と比較して高いレベルの ANG-1 の存在は、6 週目における患者のベドリズマブレベルがカットオフ値と比較して高くなる可能性があることを示している。いくつかの実施形態においては、患者がベドリズマブ治療のベースライン又は 2 週目でカットオフ値と比較して高いレベルの ADA を有している場合に、患者はカットオフ値と比較して高いレベルのベドリズマブを有している。他の実施形態においては、患者が 2 週目でカットオフ値と比較して高いレベルの血清アルブミンを有している場合に、患者はカットオフ値と比較して高いレベルのベドリズマブを有している可能性がある。別の実施形態においては、患者

50

がベドリズマブ治療のベースライン又は2週目でカットオフ値と比較して高いレベルの I L - 1 2 p 4 0 を有している場合に、患者はカットオフ値と比較して高いレベルのベドリズマブを有している。さらに他の実施形態においては、患者がベースライン又は2週目でカットオフ値と比較して高いレベルの M M P 9 を有している場合に、患者はカットオフ値と比較して高いレベルのベドリズマブを有している可能性がある。いくつかの実施形態においては、患者がベースライン又は2週目でカットオフ値と比較して高いレベルの I C A M - 1 を有している場合に、患者はカットオフ値と比較して高いレベルのベドリズマブを有している可能性がある。1つの実施形態においては、患者がベースライン又は2週目でカットオフ値と比較して高いレベルの血清 4 7 を有している場合に、患者はカットオフ値と比較して高いレベルのベドリズマブを有している可能性がある。いくつかの例においては、6週目における高いベドリズマブレベルの存在は、患者がベドリズマブに対する自己抗体を有していないことを示している。いくつかの例においては、特定の予測マーカーに対するカットオフ値は、対象の参照集団を用いて決定される。いくつかの例においては、参照集団にはベドリズマブに対する臨床的反応（たとえば C D A I スコアの 7 0 ポイント以上の減少、U C についての直腸出血スコア 0 又は 1 における少なくとも 1 ポイントの減少を伴うメイヨークリニカルスコアの少なくとも 3 ポイントの低減及びベースラインスコアからの少なくとも 3 0 % の減少）がなかった対象が含まれる。高いレベルのベドリズマブは、ベドリズマブに対する自己抗体を有する患者からの試料中のベドリズマブレベルに関連し得る。いくつかの実施形態においては、C D 又は U C の対象についての血清ベドリズマブの高いレベルは約 3 3 ~ 3 4 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 又はそれ以上である。

【 0 1 1 2 】

[0133]いくつかの実施形態においては、患者がベースライン又は2週目でカットオフ値と比較して低いレベルの M a d C A M - 1 を有している場合に、患者はカットオフ値と比較して高いレベルのベドリズマブを有している可能性がある。他の実施形態においては、患者がベースライン又は2週目でカットオフ値と比較して低いレベルの T N F を有している場合に、患者はカットオフ値と比較して高いレベルのベドリズマブを有している可能性がある。いくつかの例においては、参照集団にはベドリズマブに対する臨床的反応（たとえば C D についての C D A I スコアの 7 0 ポイント以上の減少、U C についての直腸出血スコア 0 又は 1 における少なくとも 1 ポイントの減少を伴うメイヨークリニカルスコアの少なくとも 3 ポイントの低減及びベースラインスコアからの少なくとも 3 0 % の減少）がなかった対象が含まれる。高いレベルのベドリズマブは、ベドリズマブに対する自己抗体を有する患者からの試料中のベドリズマブレベルに関連し得る。いくつかの実施形態においては、C D 又は U C の対象についての血清ベドリズマブの高いレベルは約 3 3 ~ 3 4 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 又はそれ以上である。

【 0 1 1 3 】

[0134]いくつかの実施形態においては、6週目におけるベドリズマブのレベルとベースラインにおける I L - 1 2 p 4 0 のレベルとの間に正の関連（相関）がある。いくつかの実施形態においては、6週目におけるベドリズマブのレベルと2週目における M M P 9 のレベルとの間に正の関連（相関）がある。他の実施形態においては、ベースラインにおける C R P レベルは、薬剤治療の6週目におけるベドリズマブレベルと関連しない。

【 0 1 1 4 】

[0135]たとえば治療6週目においてベドリズマブに対する臨床的反応の可能性がある患者についてのいくつかの実施形態においては、ベドリズマブ治療コースの間に血清 4 7 インテグリンのレベルが増大し、M a d C A M - 1 のレベルが減少する。たとえば、C D 又は U C の患者は、ベースラインと比較して血清 4 7 インテグリンのレベルが増大し、M a d C A M - 1 のレベルが減少すれば、ベドリズマブ誘導治療計画の開始後6週目で臨床的反応が得られる。

【 0 1 1 5 】

[0136]たとえば治療6週目又は52週目において臨床的寛解が得られる可能性がある患者（たとえば C D 又は U C の患者）についてのいくつかの実施形態においては、第1の時

点から後の時点まで等の治療の間、血清 4 7 インテグリンのレベルは増大し、M a d C A M - 1 のレベルは減少する。いくつかの例においては、C D 又は U C の患者は、ベースラインレベルと比較して血清 4 7 インテグリンレベルの増大及び M a d C A M - 1 レベルの減少があれば、ベドリズムブ維持治療計画を受けることによって臨床的寛解が得られる。

【 0 1 1 6 】

[0137]いくつかの実施形態においては、患者がベースラインにおいて高いレベル（複数可）の T N F 、 V E G F 、 A N F - 2 、 C R P 、 及び / 又は V C A M - 1 を有していれば、患者はベドリズムブに対する自己抗体を発現する可能性がある。誘導治療の間、高いレベルの T N F を有する患者は、自己抗体を発現することが予測される。たとえば、高いベースラインレベルの T N F を有する患者は、2 週目及び 6 週目においてベドリズムブに対する自己抗体を有する可能性がある。

10

【 0 1 1 7 】

[0138]低いレベル（複数可）の M a d C A M - 1 、 V C A M - 1 、 及び / 又は T N F を有する患者は、そのような自己抗体を発現すると予測されない。他の実施形態においては、ベースラインにおいて高いレベル（複数可）の A N G - 1 、 A D A 、 H S A 、 I L - 1 2 p 4 0 、 M M P 9 、 I C A M - 1 及び / 又は血清 4 7 インテグリンを有する患者は、抗 4 7 インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現する可能性がない。たとえば、高い H S A レベルを有する患者は、6 週目又は 1 4 週目においてベドリズムブに対する自己抗体を発現しないと予測される。

20

【 0 1 1 8 】

[0139]抗 4 7 インテグリン薬剤に対する自己抗体を有する患者は、自己抗体を有しない患者と比較して、ベースライン又は治療 2 週目で高いレベルの T N F 、 V E G F 、 A N G - 2 、 C R P 、 V C A M - 1 又はそれらの任意の組合せを有していた可能性がある。自己抗体を有しない患者は、自己抗体を有する患者と比較して、ベースライン又は 2 週目で低いレベルの M a d C A M - 1 、 V C A M - 1 、 及び T N F 、 並びに高いレベルの A N G - 1 、 A D A 、 H S A 、 I L - 1 2 p 4 0 、 M M P 9 、 I C A M - 1 、 血清 4 7 インテグリン、又はそれらの任意の組合せを有していた可能性がある。

【 0 1 1 9 】

[0140]本明細書において、C D 又は U C を有する対象をベドリズムブ等の抗 4 7 インテグリン薬剤で治療する方法が提供される。本方法には、C D 又は U C を有し、対応する参照値よりも高いレベルの A N G - 1 、 A D A 、 H S A 、 I L - 1 2 p 4 0 、 M M P 9 、 I C A M - 1 及び / 又は血清 4 7 インテグリンを有する対象に薬剤を投与するステップが含まれる。或いは、本方法には、C D 又は U C を有し、対応する参照値よりも低いレベルの M a d C A M - 1 、 V C A M - 1 又は T N F を有する対象に薬剤を投与するステップが含まれる。いくつかの場合においては、ベドリズムブを投与された U C の対象は、粘膜の治療を得ることがある。他の場合においては、薬剤を受けた C D 又は U C の対象は、ステロイド治療から離脱し、又はグルコルチコイド不使用の寛解（グルコルチコイド治療なしの臨床的寛解）を得ることがある。

30

【 0 1 2 0 】

C . カットオフ値の設定

[0141]ヒト対象からの試料（複数可）を上記の基準についてアッセイすれば、ベドリズムブへの臨床的反応（たとえば C D 又は U C に関する医師包括的評価（P G A）、クローン病活性インデックス、メイヨークリニックスコア、又は I B S についての他の任意の標準的アセスメント基準又はスケールによって定義される）の可能性又は臨床的寛解（たとえば C D 又は U C に関する医師包括的評価（P G A）、クローン病活性インデックス、メイヨークリニックスコア、又は I B S についての他の任意の標準的アセスメント基準又はスケールによって定義される）が得られる可能性を予測するための値が生成される。本明細書に記載した方法において 2 つ以上の予測マーカー又は他の基準を用いる場合に、それぞれのマーカーのレベルを重みづけして組み合わせることができる。したがって、試験値

40

50

は、(a)それぞれのマーカーの決定したレベルを所定の係数で重みづけし、(b)重みづけしたレベルを組み合わせて試験値を提供することによって得られる。組み合わせるステップは、そのまま合計するか、若しくは平均する(即ち等価に重みづけする)ことによって、又は予め定義した異なった係数によって行うことができる。

【0121】

[0142]生成すれば、試料からの値を1つ又は複数のカットオフ又は閾値(複数可)と比較して、臨床的反応又は臨床的寛解の可能性を提供することができる。本方法を実施するためのカットオフ値を確立するために、対象の参照集団を用いることができる。いくつかの実施形態においては、CD又はUCの患者の集団を用いることができる。いくつかの例においては、患者はペドリズマブへの臨床的反応を有していた。他の例においては、患者はペドリズマブへの臨床的反応を有していなかったか、ペドリズマブに対する自己抗体を有していた。或いは、患者は抗47インテグリン薬剤に対する臨床的反応を有していることがある。いくつかの実施形態においては、患者はCDからの臨床的寛解又はUCからの臨床的寛解の状態にある。

10

【0122】

[0143]いくつかの実施形態においては、これらの患者は、適用可能であれば、本開示の方法を用いてCD又はUCをスクリーニングし及び/又はモニタリングする目的のために適切なパラメーターの範囲内にある。任意選択で患者は同様の年齢又は同様の民族的バックグラウンドを有する。選択された患者の状況は、個体の一般的な健康診断及び医学的履歴の一般的な検討を含むがそれに限定されない、十分に確立され日常用いられる方法によって確認することができる。さらに、選択された患者の群は一般に十分な大きさであり、したがって、その群から得られた試料の平均値が特定の適応を表すこと、たとえばCD又はUCの再発を示すこと、又は治療後一定の期間(たとえば2年)後ではないことは妥当と考えることができる。

20

【0123】

[0144]選択された群のそれぞれの対象において見出された個別の値に基づいて平均値が確立すれば、この平均値又は中央値又は代表値又はプロファイルを、カットオフ値として用いることができる。たとえば、カットオフ値を超える試料の値は、用いた予測マーカーに応じて臨床的反応又は臨床的寛解の平均を超える可能性を示し得る。いくつかの実施形態においては、同じプロセスの中で標準偏差も決定される。いくつかの例においては、年齢、性、又は民族的バックグラウンド等の異なった特性を有する個別に定義された群について個別のカットオフ値を確立してもよい。

30

【0124】

[0145]本明細書に記載した方法によれば、試料を1つ又は複数の参照値又は閾値と比較する。いくつかの実施形態においては、試料値が参照値の対象より標準偏差の少なくとも1、2、3、4、5、10、15、20倍又はそれ以上大きければ、試料値は「高値」と考えられる。他の実施形態においては、試料値が参照又は閾値より標準偏差の少なくとも1、2、3、4、5、10、15、20倍又はそれ以上低ければ、試料値は閾値未満である。

【0125】

[0146]いくつかの実施形態においては、本明細書に記載した検出方法によって生成した生データ(たとえば所与のマーカー(単数又は複数)の存在、非存在、又は量)を臨床家への予測値のスコアに翻訳するためにコンピューターに基づく解析プログラムが用いられる。

40

【0126】

[0147]上記の方法によって決定した予測マーカープロファイル又はスコアによって、患者が臨床的反応又は寛解の平均以上の可能性を有しているかを予測することができる。いくつかの例においては、患者は臨床的反応又は寛解の高い可能性を有している。スコアによって、患者が臨床的反応又は寛解の平均又は平均未満の可能性を有していることも予測できる。そのような例においては、患者は臨床的反応又は寛解の低い又は中程度の可能性

50

を有することがある。

【0127】

D. 抗 4 7 インテグリン薬剤及び抗薬剤抗体 (ADA) レベルを測定するためのマーカー

[0148]いくつかの実施形態においては、本方法は複数の時点、たとえば治療コースの前、その間、及び/又はその後において患者試料(たとえば抗 4 7 インテグリン薬剤治療の患者からの血清試料)中の抗 4 7 インテグリン薬剤(たとえばベドリズマブ等の遊離の抗 4 7 インテグリン治療抗体のレベル)及び/又は抗薬剤抗体(ADA)(たとえばH A H A等の抗 4 7 インテグリン薬剤に対する自己抗体のレベル)の存在及び/又はレベルを決定するステップを含む。

10

【0128】

[0149]いくつかの実施形態においては、抗 4 7 インテグリン薬剤及び/又はADAの存在及び/又はレベルは、サイズ排除クロマトグラフィーを用いる均一移動度シフトアッセイ(HMSA)によって決定される。これらの方法は米国特許第8574855号及び第8865417号並びに米国特許出願公開第2014/0051184号及び第2014/0141983号に記載されており、その開示はあらゆる目的のため参照により全体として本明細書に組み込まれる。本方法は 4 7 インテグリンインヒビター並びにそれらに対して産生された自己抗体(たとえばHACA、H A H A、その他)の存在又はレベルを測定するために特に有用である。

20

【0129】

[0150]他の実施形態においては、抗 4 7 インテグリン薬剤及び/又はATVの存在及び/又はレベルは、酵素免疫測定法(ELISA)等の免疫アッセイによって決定される。さらに他の実施形態においては、抗 4 7 インテグリン薬剤及び/又はATVの存在及び/又はレベルは、FACS等のフローサイトメトリーアッセイによって決定される。

【0130】

E. 統計的解析

[0151]いくつかの態様においては、本発明は1つ又は複数の統計的アルゴリズムを1つ又は複数の(たとえば2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12又はそれ以上の組合せ)薬力学的及び/又は予測マーカーに適用することによって、抗 4 7 インテグリン薬剤治療を選択し、抗 4 7 インテグリン薬剤治療を最適化し、抗 4 7 インテグリン薬剤治療に伴う毒性を低減し、及び/又は抗 4 7 インテグリン薬剤治療の有効性をモニターする方法を提供する。特定の実施形態においては、抗 4 7 インテグリン薬剤治療を受けている患者に対する治療の決定を導くために、分位値解析が1つ又は複数のマーカーの存在及び/又はレベルに適用される。他の実施形態においては、抗 4 7 インテグリン薬剤治療を受けている患者に対する治療の決定を導くために、1つ又は2つ若しくはそれ以上の組合せの学習統計分類システムが1つ又は複数のマーカーの存在及び/又はレベルに適用される。本発明の方法の統計的解析は有利に、いつ又はどのように抗 4 7 インテグリン薬剤の今後の用量を調節又は変化(増大又は減少)させるか、抗 4 7 インテグリン薬剤を(たとえば用量を増大させ、減少させ、又は同じにして)メソトレキセート(MTX)又はアザチオプリン(AZA)等の1つ又は複数の免疫抑制剤と組み合わせるか、及び/又は現在の治療コースを変更する(たとえば異なった抗 4 7 インテグリン薬剤に切り替える)かを決定するための助けとなる。

30

40

【0131】

[0152]「統計的解析」又は「統計的アルゴリズム」又は「統計的プロセス」という用語には、変数の間の関係を決定するために用いられる任意の種々の統計的方法及びモデルが含まれる。本発明においては、変数は少なくとも1つの目的のマーカーの存在又はレベルである。本明細書に記載した統計的解析を用いて任意の数のマーカーを解析することができる。たとえば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、

50

60、又はそれ以上のマーカーの存在又はレベルを統計的解析に含ませることができる。1つの実施形態においては、ロジスティック回帰が用いられる。別の実施形態においては、直線回帰が用いられる。さらに別の実施形態においては、最小二乗回帰又は無条件ロジスティック回帰が用いられる。ある好ましい実施形態においては、本発明の統計的解析には、たとえば所与の集団の中の1つ又は複数のマーカーの変位値測定が変数として含まれる。変位値は、データの試料を(可能な限り)同じ観測数を含む群に分割する「カット点」の組である。たとえば、四分位値は、データの試料を(可能な限り)同じ観測数を含む4つの群に分割する値である。下位四分位値は、並べられたデータの組を下から四分の一上がったデータ値であり、上位四分位値は、並べられたデータの組を上から四分の一下がったデータ値である。五分位値は、データの試料を(可能な限り)同じ観測数を含む5つの群に分割する値である。本発明には、統計的解析における変数として(連続変数と全く同様に)、マーカーレベルのパーセンタイル範囲(たとえば三分位値、四分位値、五分位値、その他)又はその累積インデックス(たとえば五分位合計スコア(QSS))を得るためのマーカーレベルの五分位合計、その他)の使用が含まれてよい。

10

20

30

40

50

【0132】

[0153]ある実施形態においては、本発明には四分位値解析を用いた1つ又は複数の目的のマーカーの存在及び/又はレベル(たとえばマグニチュード)を検出又は決定するステップが含まれる。この種類の統計的解析においては、目的のマーカーのレベルは、試料の参照データベースに関して第1の四分位値(<25%)、第2の四分位値(25~50%)、第3の四分位値(51%~<75%)、第4の四分位値(75~100%)にあると定義される。これらの四分位値にはそれぞれ1、2、3、及び4の四分位スコアが割り当てられる。ある例においては、試料中に検出されないマーカーには0又は1の四分位スコアが割り当てられ、試料中に検出される(たとえば存在する)マーカー(たとえば試料はそのマーカーについて陽性である)には4の四分位値が割り当てられる。いくつかの実施形態においては、四分位値1は最小マーカーレベルの試料を表し、四分位値4は最大マーカーレベルの試料を表す。試料の参照データベースには、たとえばIBD等のTNF 媒介疾患又は障害を有する患者の大きなスペクトルが含まれ得る。そのようなデータベースから、四分位カットオフを確立することができる。本発明における使用に適した四分位解析の非限定的な例は、たとえばMowら、Gastroenterology、126巻：414~24頁(2004)に記載されている。

【0133】

[0154]いくつかの実施形態においては、本発明の統計的解析には、1つ又は複数の学習統計分類システムが含まれる。本明細書において用いる「学習統計分類システム」という用語には、複雑なデータの組(たとえば目的のマーカーのパネル)に適合させ、そのようなデータの組に基づいて決定することができる機械学習アルゴリズム手法が含まれる。いくつかの実施形態においては、決定/分類ツリー(たとえばランダムフォレスト(RF))又は分類回帰ツリー(C&RT)等の単一の学習統計分類システムが用いられる。他の実施形態においては、2、3、4、5、6、7、8、9、10又はそれ以上の学習統計分類システムの組合せが、好ましくはタンデムで用いられる。学習統計分類システムの例には、これだけに限らないが、帰納的学習(たとえばランダムフォレスト等の決定/分類ツリー、分類及び回帰ツリー(C&RT)、ブーストツリー、その他)、Probably Approximately Correct(PAC)学習、コネクショニスト学習(たとえばニューラルネットワーク(NN)、人工的ニューラルネットワーク(ANN)、ニューロファジーネットワーク(NFN)、ネットワーク構造、Cox Proportional-Hazards Model(CPHM)、多層パーセプトロン等のパーセプトロン、多層フィードフォワードネットワーク、ニューラルネットワークの応用、信念ネットワークにおけるBayesian学習、その他)、強化学習(たとえばナイーブ学習、適応動的学習、及び時間差学習等の既知の環境における受動的学習、未知の環境における受動的学習、未知の環境における能動的学習、学習行動値関数、強化学習の応用、その他)、並びに遺伝子アルゴリズム及び進化的プログラミングを用いるものが含ま

れる。その他の学習統計分類システムには、サポートベクターマシン（たとえばKernel法）、多変量適応回帰スプライン（MARS）、Levenberg-Marquardtアルゴリズム、Gauss-Newtonアルゴリズム、Gaussianの混合、勾配降下アルゴリズム、及び学習ベクター量子化（LVQ）が含まれる。

【0134】

[0155]ランダムフォレストは、Leo Breiman及びAdele Cutlerによって開発されたアルゴリズムを用いて構築された学習統計分類システムである。ランダムフォレストは多数の個別の決定ツリーを用いて、個別のツリーによって決定されたものとしてクラスの（たとえば最も高頻度で起こる）モードを選択することによってクラスを決定する。ランダムフォレスト解析は、たとえばSalford Systems (San Diego, CA)から入手可能なRandom Forestsソフトウェアを用いて実施することができる。ランダムフォレストの説明については、たとえばBreiman, Machine Learning, 45巻: 5~32頁(2001)、及びhttp://stat-www.berkeley.edu/users/breiman/RandomForests/cc_home.htmを参照されたい。

10

【0135】

[0156]分類回帰ツリーは、古典的な回帰モデルの近似をコンピューターを駆使して代替する代表的な方法で、典型的には1つ又は複数の予測因子に基づいて目的のカテゴリー応答又は連続応答のための最適可能モデルを決定するために用いられる。分類回帰ツリー解析は、たとえばSalford Systemsから入手可能なC&RT software又はStatSoft, Inc. (Tulsa, OK)から入手可能なStatisticaデータ解析ソフトウェアを用いて実施することができる。分類回帰ツリーの説明は、たとえばBreimanら、「Classification and Regression Trees」、Chapman and Hall, New York (1984)及びSteinbergら、「CART: Tree-Structured Non-Parametric Data Analysis」、Salford Systems, San Diego (1995)に見られる。

20

【0136】

[0157]ニューラルネットワークは、計算への接続ニスト手法に基づく情報プロセッシングのための数学的又はコンピューターモデルを用いる人工ニューロンの相互連結したグループである。典型的には、ニューラルネットワークはネットワークを通して流動する外部情報又は内部情報に基づいてその構造を変化させる適合システムである。ニューラルネットワークの特定の例には、パーセプトロン、単層パーセプトロン、多層パーセプトロン、バックプロパゲーションネットワーク、ADALINEネットワーク、MADALINEネットワーク、Learnmatrixネットワーク、ラジアルベース関数（RBF）ネットワーク、及び自己組織化マップ又はKohonen自己組織化ネットワーク等のフィードフォワードニューラルネットワーク；単純リカレントネットワーク及びHopfieldネットワーク等のリカレントニューラルネットワーク；Boltzmannマシン等のストキャスティックニューラルネットワーク；コミッティープオプマシズ及びアソシエティブニューラルネットワーク等のモジュラーニューラルネットワーク；並びに迅速訓練ニューラルネットワーク、スパイクニューラルネットワーク、ダイナミックニューラルネットワーク、及びカスケードニューラルネットワーク等の他の種類のネットワークが含まれる。ニューラルネットワーク解析は、たとえばStatSoft, Inc.から入手可能なStatisticaデータ解析ソフトウェアを用いて実施することができる。ニューラルネットワークの説明のため、たとえばFreemanら、「Neural Networks: Algorithms, Applications and Programming Techniques」、Addison-Wesley Publishing Company (1991)；Zadeh, Information and Control, 8巻: 338~353頁(1965)；Zadeh, 「IEEE Trans. on Systems, Man and Cybernetics

30

40

50

」、3巻：28～44頁（1973）；Gershoら、「Vector Quantization and Signal Compression」、Kluwer Academic Publishers、Boston、Dordrecht、London（1992）；及びHassoun、「Fundamentals of Artificial Neural Networks」、MIT Press、Cambridge、Massachusetts、London（1995）を参照されたい。

【0137】

[0158]サポートベクターマシンは、分類及び回帰のために用いられる関連した教師あり学習手法の組であり、たとえばCristianiniら、「An Introduction to Support Vector Machines and Other Kernel-Based Learning Methods」、Cambridge University Press（2000）に記載されている。サポートベクターマシン解析は、たとえばThorsten Joachims（Cornell University）によって開発されたSVM^{light}ソフトウェアを用いて、又はChih-Chung Chang及びChih-Jen Lin（National Taiwan University）によって開発されたLIBSVMソフトウェアを用いて実施することができる。

10

【0138】

[0159]本明細書に記載した種々の統計的方法及びモデルは、健常な個体及びたとえばIBD（たとえばCD及び/又はUC）又はリウマチ性関節炎等のTNF 媒介疾患又は障害を有する患者からの試料（たとえば血清学的及び/又は遺伝子試料）のコホートを用いて訓練し、試験することができる。たとえば、医師、好ましくは消化器医によって、生検、直腸鏡、又はたとえば米国特許第6218129号に記載された免疫アッセイを用いてIBD又はその臨床的サブタイプを有すると診断された患者からの試料は、本発明の統計的方法及びモデルの訓練及び試験における使用に適している。IBDと診断された患者からの試料も、たとえば米国特許第5750355号及び第5830675号に記載された免疫アッセイを用いてクローン病又は潰瘍性大腸炎に階層化することができる。健常な個体からの試料は、IBD試料として同定されなかった試料を含んでよい。本発明の統計的方法及びモデルの訓練及び試験に用いることができる患者試料のコホートを得るための追加的な手法及び診断基準は、当業者には知られている。

20

30

【0139】

F. 予測モデリング

[0160]ある態様においては、本発明は抗薬剤抗体の発現の可能性を予測するための薬力学的モデルを提供する。

【0140】

[0161]薬力学的モデルは、インビボにおける薬剤の運命を数学的に理解するための方法である。1コンパートメントモデルにおいては、薬剤濃度と時間のプロファイルは単相応答を示し、単一指数によって記述される。さらに、生体は薬剤が即時に分布する均一なユニットであると仮定される。1コンパートメントモデルは、血漿中のログ濃度（ C_p ）と時間の間に直線関係を示す。

40

【0141】

[0162]2コンパートメントモデルでは生体を2つのユニット、即ち中枢ユニットと末梢ユニットとに分割する。2コンパートメントモデルにおいては血漿中のログ濃度（ C_p ）と時間のプロファイルは二相である。二相モデルにおいては、薬剤濃度は最初急速に低下し、その後より遅く低下する。D. Ternantら、Ther Drug Monit、30（4）巻、523～529頁（2008）は、インフリキシマブの薬力学は2コンパートメントモデルに従い、排出半減期は約3週であることを示した。

【0142】

[0163]他の態様においては、本発明は抗 4-7インテグリン薬剤に対する患者の反応を予測するためのアルゴリズムモデルを提供する。本モデルではサイトカイン及びケモカ

50

イン等、シグナル分子、急性相タンパク質、細胞接着分子及びそれらの組合せ等を含む炎症マーカー等の1つ又は複数のマーカーが用いられる。マーカーにはA D Aの存在又は非存在、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンのレベル、M A d C A M - 1のレベル、抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤の濃度又はレベル、その他も含まれる。

【0143】

[0164]アルゴリズムモデルには、変数の間の関係を決定するために用いられる種々の統計的方法及びモデルのいずれかが含まれる。本発明においては、変数は目的の少なくとも1つのマーカーの存在又はレベルである。本明細書に記載した統計的解析を用いて任意の数のマーカーを解析することができる(「統計的解析」の節を参照)。たとえば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25又はそれ以上のマーカーの存在又はレベルを統計的解析に含ませることができる。

10

【0144】

[0165]特定の実施形態においては、抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤治療を受けている患者に対する治療の決定を導くために、分位値解析が1つ又は複数のマーカーの存在及び/又はレベルに適用される。他の実施形態においては、抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤治療を受けている患者に対する治療の決定を導くために、1つ又は2つ若しくはそれ以上の組合せの学習統計分類システムが1つ又は複数のマーカーの存在及び/又はレベルに適用される。本発明の方法の統計的解析は有利に、いつ又はどのように抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤の今後の用量を調節又は変化(増大又は減少)させるか、抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤を(たとえば用量を増大させ、減少させ、又は同じにして)メソトレキセート(M T X)又はアザチオプリン(A Z A)等の1つ又は複数の免疫抑制剤と組み合わせるか、及び/又は現在の治療コースを変更する(たとえば異なった抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤に切り替える)かを決定するための助けとなる。

20

【0145】

[0166]アルゴリズムモデルには、学習統計アルゴリズム等の統計アルゴリズムとともに1つ又は複数のマーカーのレベル又は濃度が含まれる。ある例においては、モデルは試料の訓練セットコホートを用いた既知の転帰を用いて訓練されてきた。次いでアルゴリズムはバリデーションコホートを用いてバリデートされる。次いで訓練したアルゴリズムに基づいて患者の未知の試料を予測することができる。

30

【0146】

[0167]いくつかの態様においては、本発明は抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤による治療コース中の後の時点における対象の抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤のレベルを予測するシステムを提供する。他の態様においては、本発明は抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤による治療コース中の後の時点において対象が抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを予測するシステムを提供する。さらに他の態様においては、本発明は抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤による治療コース中の後の時点における対象の臨床転帰を予測するシステムを提供する。

【0147】

[0168]ある実施形態においては、本システムには、治療コース中の早い時点において、及び/又は治療コースの開始に先立って決定される対象の1つ又は複数の予測変数を含むデータの組を生成するように構成されたデータ取得モジュール、データの組に統計的解析を適用することによってデータの組を処理して、抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤のレベルを予測し、又は対象が抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを予測し、又は1つ又は複数の予測変数に基づいて抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン薬剤を受けている対象の臨床転帰を予測する統計的に誘導された決定を行うように構成されたデータプロセッシングモジュール、並びに統計的に誘導された決定を表示するように構成されたディスプレイモジュールが含まれる。

40

【0148】

[0169]いくつかの実施形態においては、本システムにはプロセッサ及びメモリーモジ

50

ジュールを有するコンピューター等の知能モジュールが含まれる。知能モジュールには、1つ又は複数の直接接続（たとえばUSB、ファイアワイヤ、又はその他のインターフェース）及び1つ又は複数のネットワーク接続（たとえばモデム又は他のネットワークインターフェースデバイスを含む）を介して情報を発信し受信するための通信モジュールも含まれる。メモリーモジュールには、内部メモリーデバイス及び1つ又は複数の外部メモリーデバイスが含まれてよい。知能モジュールには、モニター、スクリーン、又はプリンター等のディスプレイモジュールも含まれる。1つの態様においては、知能モジュールは直接接続を通して、又はネットワークを介して、検査システム等のデータ取得モジュールから患者の検査結果等のデータを受信する。たとえば、検査システムは1つ又は複数の患者試料について多検体検査を行い、検査結果を自動的に知能モジュールに提供するように構成されてよい。データは使用者による直接入力によって知能モジュールに提供してもよく、コンパクトディスク（CD）又はデジタルバーサタイルディスク（DVD）等の持ち運び可能な媒体からダウンロードしてもよい。検査システムは知能モジュールに統合してもよく、知能モジュールに直接連結してもよく、又はネットワークを介して知能モジュールに遠隔連結してもよい。知能モジュールは、よく知られているように、ネットワークを介して1つ又は複数のクライアントシステムとデータを通信してもよい。たとえば、要求する医師又は医療提供者は、検査室又は病院内に存在し得る知能モジュールからクライアントシステムを用いてレポートを入手し閲覧することができる。

10

【0149】

[0170]ネットワークはLAN（ローカルエリアネットワーク）、WAN（ワイドエリアネットワーク）、ワイヤレスネットワーク、ポイントツーポイントネットワーク、スターネットワーク、トークンリングネットワーク、ハブネットワーク、又はその他の構成であってよい。現在用いられている最も一般的な種類のネットワークとしては、本明細書において多くの実施例で用いる、しばしば大文字の「I」を用いて「Internet」と称されるネットワークの世界的インターネット等のTCP/IP（Transfer Control Protocol及びInternet Protocol）ネットワークがある。しかし、TCP/IPは現在のところ好ましいプロトコルではあるが、本発明で用いる可能性があるネットワークはそれに限定されないことを理解されたい。

20

【0150】

[0171]システム中のいくつかの要素には従来からの周知の要素が含まれ、これらは本明細書において詳細に説明する必要はない。たとえば、知能モジュールはデスクトップパソコン、ワークステーション、メインフレーム、ラップトップ等として実装することができる。それぞれのクライアントシステムには、デスクトップパソコン、ワークステーション、ラップトップ、携帯電話、タブレット、PDA、若しくは任意のWAP可能なデバイス、又はInternet若しくは他のネットワーク接続に直接又は間接にインターフェースすることができる他の任意のコンピューターデバイスが含まれ得る。クライアントシステムは典型的にはHTTPクライアント、たとえばMicrosoftのInternet Explorer（商標）ブラウザ、GoogleのChrome（商標）ブラウザ、又はWAP可能なブラウザ等のブラウジングプログラム、又は携帯電話、タブレット、PDA、若しくは他のワイヤレスデバイスその他の場合にはモバイルアプリケーションを管理し、それによりクライアントシステムの使用者はネットワークを介して知能モジュールから利用可能な情報及びページにアクセスし、加工し、閲覧することができる。それぞれのクライアントシステムには、典型的には知能モジュールによって提供されるページ、フォーム、及びその他の情報と関連してブラウザによってディスプレイ（たとえばモニタースクリーン、携帯電話又はタブレットのスクリーン、LCDディスプレイ等）上に提供されるグラフィカルユーザーインターフェース（GUI）と相互作用するためのキーボード、マウス、タッチスクリーン、ペン、その他の1つ又は複数のユーザーインターフェースデバイスも含まれる。上記のように、本発明はネットワークの特定の世界的インターネットを意味するInternetにおける使用に適している。しかしイントラネット、エクストラネット、バーチャルプライベートネットワーク（VPN）、非TCP/I

30

40

50

P系ネットワーク、任意のLAN若しくはWAN、又はその他の、他のネットワークもInternetの代わりに用いることができることを理解されたい。

【0151】

[0172] 1つの実施形態によれば、それぞれのクライアントシステム及びその全てのコンポーネントは、Intel（登録商標）Pentium（登録商標）プロセッサ等の中央処理装置を用いたコンピューターコードランを含む、ブラウザ等のアプリケーションを用いてオペレーターによって構成することができる。同様に、知能モジュール及びその全てのコンポーネントは、Intel（登録商標）Pentium（登録商標）プロセッサ等、又は複数のプロセッサユニット等の中央処理装置を用いたコンピューターコードランを含むアプリケーション（複数可）を用いてオペレーターによって構成することができる。本明細書に記載したようにデータ及び検査結果を処理するために知能モジュールを操作し構成するためのコンピューターコードは、ダウンロードしてハードディスクに保存することが好ましいが、プログラムコードの全体又はその部分は、ROM又はRAM等の周知の任意の他の揮発性若しくは非揮発性のメモリー媒体又はデバイスに保存してもよく、又はコンパクトディスク（CD）媒体、デジタルバーサタイルディスク（DVD）媒体、フロッピーディスク、ROM、RAM等のプログラムコードを保存できる他の任意のコンピューター読み取り可能な媒体に提供してもよい。

10

【0152】

[0173] 本発明の種々の態様及び実施形態を実行するためのコンピューターコードは、たとえばC、C++、C#、HTML、Java、JavaScript等のコンピューターシステム上で実施することができる任意のプログラム言語、又はVBScript等の他の任意のスクリプト言語で実行することができる。さらに、プログラムコードの全体又はその部分は、周知の任意の通信媒体及びプロトコル（たとえばTCP/IP、HTTP、HTTPS、Ethernet等）を用いて、Internetを介して又は周知の他の任意の従来のネットワーク接続（たとえばエクストラネット、VPN、LAN等）を介して、ソフトウェアソース（たとえばサーバー）から通信されダウンロードされるキャリアシグナルとして具現化することができる。

20

【0153】

III. 実施例

[0174] 本発明を特定の実施例によってより詳細に説明する。以下の実施例は説明のために提供され、いかなる様式でも本発明を限定する意図はない。当業者であれば、実質的に同じ結果が得られるように変化させ又は変更することができる種々の非臨界的なパラメーターを容易に認識する。

30

【0154】

実施例1：患者試料中の1つ又は複数のバイオマーカーの存在又はレベルに基づいてベドリズムブへの反応を予測する方法

[0175] 本実施例の目的は、ベドリズムブで治療されたIBD患者における治療に対する反応が1つ又は複数のマーカーによって予測できるか否かを判定することであった。試験したマーカーにはベドリズムブ、ベドリズムブに対する抗体、TNF、ヒト血清アルブミン（HSA）、VEGF、アンジオポエチン-1（ANG-1）、アンジオポエチン-2（ANG-2）、アデノシンデアミナーゼ（ADA）、血清47インテグリン（47）、マトリクスメタロプロテイナーゼ9（MMP9）、MAdCAM-1、ヘモグロビン（Hb）、C反応性タンパク質（CRP）、VCAM-1、及びICAM-1が含まれていた。

40

【0155】

[0176] ベドリズムブ治療の開始前（潰瘍性大腸炎患者5名及びクローン病患者7名）及びベドリズムブ治療の開始後（2週目及び6週目）に、IBD患者から血清を得た。s-MAdCAM-1、TNF、血清47インテグリン、ベドリズムブ、及びベドリズムブに対する抗体の濃度を、協調的酵素増強反応免疫アッセイ（CEER（商標））、超高感度酵素免疫測定法、及び均一移動度シフトアッセイ（HMSA）によって測定した。

50

Wangら、J Immunol Methods、382巻：177～188頁(2012)；Kimら、Proteome Sci、9巻：75頁、2011；Taoら、Sci Signal、7巻：rs29頁、2014；及びElkabetzら、Sci Transl Med、5巻：196ra99頁(2013)を参照されたい。さらに、マーカーヒト血清アルブミン(HSA)、VEGF、アンジオポエチン-1(ANG-1)、アンジオポエチン-2(ANG-2)、アデノシンデアミナーゼ(ADA)、MMP9、ヘモグロビン(Hb)、C反応性タンパク質(CRP)、VCAM-1、ICAM-1、TWEAK、及びIL-20p40もELISA又はCEER(商標)によって測定した。

【0156】

[0177]結果：IBD患者の平均年齢は42.8歳、平均ベースラインアルブミンは3.9g/dL、ヘモグロビンは12.2g/dL、CRPは67mg/Lであった。IBD患者のベドリズマブ開始前のs-MAdCAM-1の平均濃度は25,843pg/mLであり、ベドリズマブの2回の誘導用量の後6週目で3288pg/mLに減少した。可溶性4-7の濃度はベースラインにおける平均1360pg/mLから6週目における3880pg/mLに増大した。平均ベドリズマブ濃度は2週目で38.3μg/mL、6週目で29.0μg/mLであった。ベドリズマブによる誘導治療の間、CRP又はTNFの濃度に有意の変化はなかった。ベースラインにおける高いアルブミン濃度は6週目における高いベドリズマブ濃度と相関した(調整後R平方=0.34)。しかし、ベースラインにおけるTNFの濃度は6週目における低いベドリズマブ濃度と相関した(調整後R平方=0.87)。ベースライン及び2週目における特定のマーカーペアの間の相関を表1に示す。

【0157】

10

20

【表 1】

表1.対象の特性

	N	平均	Q1	中央値	Q3
年齢	12	42.8333333333333	34.5	40	56.75
ベースライン alb	12	3.875	3.275	4	4.375
ベースライン hgb	12	12.2333333333333	11.225	11.7	13.175
CRP ng/mL_ベースライン	9	6684.22222222222	1682	4024	12117
SAA ng/mL_ベースライン	9	39822	2307.5	13891	80165.5
sICAM-1 ng/mL_ベースライン	9	394.111111111111	265	301	443
sVCAM-1 ng/mL_ベースライン	9	733.888888888889	475	576	941
a4b7 pg/ml_ベースライン	9	1360.11111111111	176.5	346	999
Madcam pg/ml_ベースライン	9	25843.3333333333	17765.5	19783	36125
ADA pg/ml_ベースライン	9	1937.88888888889	784.5	1625	2257
TNFa pg/ml_ベースライン	9	8.35555555555556	3.95	6.1	13.25
Ang1_ベースライン	9	44265.5555555556	34005	43250	53440
MMP9_ベースライン	9	1487488.88888889	829250	1311000	1972500
P40_ベースライン	9	1020.70555555556	328.375	437.6	1837.75
Tweak_ベースライン	9	304.9	213.2	328	404.75
Ang2_ベースライン	9	7234.64444444444	902.3	1671	6907
VEGF pg/mL	9	294.782444444	96.57	147.284	509.87
Vedo ug/ml_6 週目	7	28.971428571429	11.31	26.33	51.92
CRP ng/mL_6 週目	7	5960.5714285714	482	4213	11962
SAA ng/mL_6 週目	7	19099.714285714	1635	12908	42020
sICAM-1 ng/mL_6 週目	7	350.14285714286	270	291	507
sVCAM-1 ng/mL_6 週目	7	592.85714285714	460	520	855
a4b7 pg/ml_6 週目	7	3880.4285714286	2696	3782	4195
Madcam pg/ml_6 週目	7	3288	2409	2890	3249
ADA pg/ml_6 週目	7	1109.7142857143	801	905	1174
TNFa pg/ml_6 週目	7	4.6142857142857	2.1	4.3	6.6
Ang1_6 週目	7	38805.714285714	30520	37580	52100
MMP9_6 週目	7	879657.14285714	589600	924400	1159000
P40_6 週目	7	342.30714285714	188.3	215.35	480.3
Tweak_6 週目	7	288.12857142857	175.7	342.2	374.3
Ang2_6 週目	7	3110.8571428571	638.7	3184	6416

10

20

30

【 0 1 5 8 】

[0178]誘導治療 6 週目におけるベドリズマブレベルを予測することができるマーカーを同定するために、単変量回帰解析を行った。ベースライン T N F レベルは、6 週目におけるベドリズマブレベルが低い試料で高かった (図 1 A)。また、2 週目における T N F レベルは、6 週目におけるベドリズマブレベルが低い試料で高かった (図 1 B)。ベースラインにおける V E G F レベルは、6 週目における薬剤濃度が低い試料で高かった (図 2)。同様に、ベースラインにおける A N G - 1 レベルは、6 週目におけるベドリズマブ濃度が高い試料で高かった (図 3 B)。ベースラインにおける高い C R P レベルは、6 週目における低い薬剤レベルと関連していた (図 7 B)。ベースラインにおける A N G - 2 レベルは、6 週目におけるベドリズマブレベルが低い試料で高かった (図 3 A)。ベースライン及び 2 週目における高い A D A レベルも、6 週目における高い薬剤レベルをもたらした (図 4 A 及び図 4 B)。ベースラインにおける高いヒト血清アルブミンレベルは、6 週目におけるベドリズマブレベルが高いときに検出された (図 5 A)。データは、6 週目における抗 4 7 インテグリン薬剤と、ベースラインにおける I L 1 2 - p 4 0 のレベル (図 6 A)、2 週目における M M P 9 のレベル (図 6 B)、及び 2 週目における M A d C A M - 1 (図 7 A) との間の正の関連を示した。換言すれば、ベースラインにおける I L 1 2 - p 4 0 の高いレベルは、6 週目におけるベドリズマブの高いレベルと相関した。9 週目における M M P 9 の高いレベルも、6 週目における薬剤の高いレベルと相関した。ベースラインにおけるヘモグロビンレベルについては、そのような関連は計算されなかった (図 5 B)。治療のコースの間の 4 7 インテグリンのレベル又は M A d C A M - 1

40

50

関連薬剤レベルを検討するため、さらなる解析を行った。ベドリズムブ治療によって経時的に血清 4 7 インテグリンが増大し（図 8 A 及び図 9）、M A d C A M - 1 レベルが減少した（図 8 B 及び図 10）。試験したマーカーの間の相関のまとめを表 2 に示す。

【 0 1 5 9 】

【表 2】

表2.相関のまとめ

マーカー1	マーカー2	相関	P 値	時点
ANG-1	TNF α	-0.7183	0.0293	ベースライン
IL-12p40	$\alpha 4 \beta 7$ インテグリン	0.7262	0.0267	ベースライン
Tweak	CRP	0.6847	0.0418	ベースライン
Tweak	TNF α	0.7249	0.0271	ベースライン
ANG-2	MMP9	-0.7528	0.0192	ベースライン
CRP	ベドリズムブ	-0.6849	0.0418	2 週目
TNF α	CRP	0.77	0.0152	2 週目
MMP9	ANG-1	0.806	0.0087	2 週目
MMP9	ICAM-1	-0.7039	0.03	2 週目
MMP9	VCAM-1	-0.7926	0.01	2 週目
ANG-1	ICAM-1	-0.7022	0.0349	2 週目
ANG-1	VCAM-1	-0.6453	0.06(n.s.)	2 週目
ANG-1	TNF α	-0.6727	0.047	2 週目

【 0 1 6 0 】

[0179]多重回帰モデルを用いて、ベースラインにおける V C A M - 1 及び 4 7 インテグリンのレベルと 6 週目におけるベドリズムブレベルの予測との間に相互作用（相関）があることが判定された（図 11 A）。さらに、ベースラインにおける V C A M - 1 及び M a d C A M - 1 と 6 週目におけるベドリズムブレベルとの間の相互作用も確立された（図 11 B）。ベースライン（第 1 の時点）における 1 つ又は複数（たとえば 2、3、4、5、6、7、8、9、10 又はそれ以上）のマーカーの存在又はレベルは、治療コース中の将来の時点（第 2 の時点）における薬剤レベルを予測するために用いることができることがデータから示唆された。ベースラインにおける V C A M - 1 及び 4 7 インテグリンのレベルによって、6 週目におけるベドリズムブの存在及び薬剤に対する自己抗体の非存在を予測することができることが結果から示された。

【 0 1 6 1 】

[0180]M A d C A M - 1 のレベルは I C A M - 1 のレベル（図 12 A）及び V C A M - 1 のレベル（図 12 B）と負に相関することが結果から示された。

【 0 1 6 2 】

[0181]マーカーのレベル及びベドリズムブのレベルの長期的な解析（たとえばベースライン、治療の 0 週目の後、2 週目の後、及び 6 週目の後における解析）を行った。M A d C A M - 1 のレベルは治療コース中、初期相及び誘導相（図 13）並びに維持相（図 17）において減少した。V C A M - 1 レベルは経時的に統計的に有意には変化しなかった（図 14）。血清 4 7 インテグリンレベルはベースラインにおいては低く、誘導治療の間に増大し（図 15）、維持治療の間は高値を保っていた（図 18）。これらの試料にお

いて、ベドリズムブのレベルは誘導治療の間、ほぼ同一であった(図16)。解析の結果、患者はベドリズムブに対する自己抗体を発現しなかったことが示される。誘導治療の前後におけるMadCAM-1のレベルの減少及び血清47インテグリンレベルの増大により、CD又はUCの患者は治療6週目でベドリズムブに対する臨床的反応を有する可能性があることが予測されることがデータから示される。患者は維持治療の間に臨床的寛解を得る可能性もある。

【0163】

[0182]さらなる解析により、ベースラインにおけるヒト血清アルブミンのレベルと治療6週目(誘導相)及び14週目(維持相)におけるベドリズムブのレベルとの間に正の相関があることが分かった(図19A及び図19B)。ベースラインにおけるTNFのレベルと治療2週目及び6週目におけるベドリズムブのレベルの間には負の相関があった(図20A及び図20B)。

10

【0164】

[0183]表3に、ベドリズムブ対TNF(図1A及び図1B)、ベドリズムブ対VEGF(図2)、ベドリズムブ対ANG-2(図3A)、及びベドリズムブ対ANG-1(図3B)を解析した二変量近似グラフのデータを示す。

【0165】

【表3】

表3.ベドリズムブとTNFα、VEGF、ANG-2及びANG-1との二変量近似グラフのまとめ

	logVedo(6週目におけるug/ml)対logTNFa(ベースラインにおけるpg/ml)	logVedo(6週目におけるug/ml)対logTNFa(2週目におけるpg/ml)	logVedo(6週目におけるug/ml)対logVEGF(ベースラインにおけるpg/ml)	logVedo(6週目におけるug/ml)対logANG-2(ベースラインにおけるpg/ml)	logVedo(6週目におけるug/ml)対logANG-1(ベースラインにおけるpg/ml)
直線近似	$\log Vedo(6 \text{ 週目}) - 5.5242934 - 1.7970711 \cdot [\log TNFa(\text{ベースライン})]$	$\log Vedo(6 \text{ 週目}) - 4.3374543 - 1.8306673 \cdot [\log TNFa(2 \text{ 週目})]$	$\log Vedo(6 \text{ 週目}) - 10.277741 - 1.424572 \cdot [\log VEGF(\text{ベースライン})]$	$\log Vedo(6 \text{ 週目}) - 8.731798 - 0.9235765 \cdot [\log ANG-2(\text{ベースライン})]$	$\log Vedo(6 \text{ 週目}) - 5.45025 + 5.179299 \cdot [\log ANG-1(\text{ベースライン})]$
R 平方	0.901884	0.882787	0.511011	0.501428	0.841118
調整後 R 平方	0.869178	0.843715	0.348015	0.252148	0.788158
二乗平均平方根誤差	0.600528	0.656373	1.340638	1.379359	0.764186
反応の平均	2.398325	2.398325	2.398325	1.986356	2.398325
観測数(又は合計重み)	5	5	5	4	5
分散分析(モデル DF、平方和、平均平方、F 比)	1; 9.944800; 9.94480; 27.5759	1; 9.734222; 9.73422; 22.5943	1; 5.634768; 5.63477; 3.1351	1; 3.8270572; 3.82706; 2.0115	1; 9.274757; 9.27476; 15.8820
分散分析(誤差、DF、平方和、平均平方、F 比)	3; 1.081900; 0.36063; --	3; 1.292477; 0.43083; --	3; 5.391932; 1.79731; --	2; 3.8052615; 1.90263; --; --	3; 1.751943; 0.58398; --
分散分析(C トータル、DF、平方和、平均平方、F 比)	4; 11.026700; --; --	4; 11.026700; --; --	4; 11.026700; --; --	3; 7.6323188; --; --	4; 11.026700; --; --
Prob>F	0.0134	0.0177	0.1748	0.2919	0.0283
パラメーター推定(切片、推定標準誤差、t 比、Prob> t)	5.5242934; 0.653056; 8.46; 0.0035	4.3374543; 0.502582; 8.63; 0.0033	10.27741; 4.490284; 2.29; 0.1061	8.7831798; 4.841747; 1.81; 0.2113	-53.45025; 14.0181; -3.81; 0.0317
パラメーター推定(X 値、推定標準誤差、t 比、Prob> t)	-1.797071, 0.342216, -5.25, 0.0134	-1830667; 0.385132; -4.75; 0.0177	-1.424572; 0.804559; -1.77; 0.1748	-0.923576; 0.6581205; -1.42; 0.299	5.179299; 1.299628; 3.99; 0.0283
強い近似(シグマ、カイ平方、P 値、LogWorth)	NA	NA	1.41317; 6.55162; 0.01018; 1.97968	1.45399; 423246; 0.3966; 1.40167	0.80553; 53.843; 2.2e-13; 12.6632
パラメーター(切片、強い推定、標準誤差)	NA	NA	10.2777; 2.62271	8.78318; 2.87003	-53.45; 7.42013
パラメーター(X 値、強い推定、標準誤差)			-1.4246; 0.55656	-0.9236; 0.44893	5.1793; 0.70584

20

30

40

【0166】

50

[0184]表4に、ベドリズムブ対ADA(図4A及び図4B)、ベドリズムブ対アルブミン(図5A)、及びベドリズムブ対ヘモグロビン(図5B)を解析した二変量近似グラフのデータを示す。

【0167】

【表4】

表4.ベドリズムブとADA、アルブミン及びヘモグロビンとの二変量近似グラフのまとめ

	logVedo(6週目におけるug/ml)対logADA(ベースラインにおけるpg/ml)	logVedo(6週目におけるug/ml)対logADA(2週目におけるpg/ml)	logVedo(6週目におけるug/ml)対logアルブミン(ベースラインにおけるpg/ml)	logVedo(6週目におけるug/ml)対logヘモグロビン(ベースラインにおけるpg/ml)
直線近似	logVedo(6週目におけるug/ml)=-18.26969+2.8022482logADA(ベースラインにおけるpg/ml)	logVedo(6週目におけるug/ml)=-19.71982+3.0702953*[logADA(2週目におけるpg/ml)]	logVedo(6週目におけるug/ml)=-3.112497+4.5289224*[logアルブミン(ベースラインにおけるpg/ml)]	logVedo(6週目におけるug/ml)=8.5923412-2.3740808*[logヘモグロビン(ベースラインにおけるpg/ml)]
R平方	0.456554	0.799121	0.405153	0.12482
調整後R平方	0.275405	0.732161	0.286184	-0.18502
二乗平均平方根誤差	1.41332	0.85927	1.292116	1.664837
反応の平均	2.398325	2.398325	2.811286	2.811286
観測数(又は合計重み)	5	5	7	7
分散分析(モデルDF、平方和、平均平方、F比)	1; 5.034280; 5.03428; 2.5203	1; 8.811665; 8.1166; 11.9343	1; 5.685742; 5.68574; 3.4055	1; 0.175160; 0.17516; 0.0632
分散分析(誤差、DF、平方和、平均平方、F比)	3; 5.992419; 1.99747; --; --	3; 2.215035; 0.73835; --	5; 8.347823; 1.66956; --	5; 13.858404; 2.77168; --
分散分析(Cトータル、DF、平方和、平均平方、F比)	4; 11.026700; --; --	4; 11.026700; --; --	6; 14.033565; --; --	6; 14.033565; --; --
Prob>F	0.2106	0.0408	0.1243	0.8115
パラメータ推定(切片、推定標準誤差、t比、Prob>[t])	-18.26969; 1303412; -1.40; 0.2556	-19.71982; 6.414018; -3.07; 0.0544	-3.112497; 3.246954; -0.96; 0.3818	8.5923412; 23.00505; 0.37; 0.7241
パラメータ推定(X値、推定標準誤差、t比、Prob>[t])	2.8022482; 1765137; 1.59; 0.106	3.0702953; 0.88753; 3.45; 0.0408	4.5289224; 2.45416; 1.85; 0.1243	-2.374081; 9.443849; -0.25; 0.8115
強い近似(シグマ、カイ平方、P値、LogWorth)	1.48979; 508451; 0.02414; 1.61725	0.90576; 15.7548; 7.21e-5; 4.14204	1.36203; 5.51481; 0.01886; 1.72455	1.75491; 0.80918; 0.36836; 0.43372
パラメータ(切片、強い推定、標準誤差)	-18.27; 9.44979	-19.72; 5.58927	-3.1152; 2.88796	8.59234; 6.7798
パラメータ(X値、強い推定、標準誤差)	2.80225; 1.24274	3.0703; 0.77352	4.52892; 1.92854	-2.3741; 2.63921

10

20

30

【0168】

[0185]表5に、ベドリズムブ対IL12-p40(図6A)、ベドリズムブ対2週目におけるMadCAM-1(図7A)、ベドリズムブ対2週目におけるMMP9(図6B)、MadCAM-1対可溶性ICAM-1(図12A)、及びMadCAM-1対可溶性VCAM-1(図12B)を解析した二変量近似グラフのデータを示す。

【0169】

【表5】

表5.ベドリズマブとIL12p40、MadCAM-1、及びMMP9、並びにMadCAM-1とICMA-1及びVCAM-1との二変量近似グラフのまとめ

	logVedo(6週目 における ug/ml)対 logIL12p40(ベ ースラインにお ける pg/ml)	logVedo(6週目 における ug/ml)対 logMMP9(2週 目における pg/ml)	logVedo(6週目 における ug/ml)対 logMadCAM-1(2週目における pg/ml)	logMadCAM-1(ベースラインに おける pg/ml) 対 logsICAM-1(ベ ースラインにお ける ng/ml)	logMadCAM-1(ベースラインに おける pg/ml) 対 logsVCAM-1(ベースラインに おける ng/ml)
直線近似	logVedo(6週目 における ug/ml)=-11.888 77+2.3841137* [logIL12p40(ベ ースラインにお ける pg/ml)]	logVedo(6週目 における ug/ml)=-30.969 04+2.3590076* [logMMP9(2週 目における pg/ml)]	logVedo(6週目 における ug/ml)=-8.5292 37+1.2524517* [logMadCAM-1(2週目における pg/ml)]	logMadCAM-1(ベースラインに おける pg/ml)=12.4669 26-0.40506*[lo gsICAM-1(ベ ースラインにお ける ng/ml)]	logMadCAM-1(ベースラインに おける pg/ml)=13.1332 67-0.4690828*[l ogsVCAM-1(ベ ースラインにお ける ng/ml)]
R 平方	0.538091	0.637475	0.140385	0.208307	0.29805
調整後 R 平方	0.384122	0.516633	-0.14615	0.095208	0.197771
二乗平均平方根 誤差	1.302988	1.154333	1.777519	0.376394	0.35442
反応の平均	2.398325	2.398325	2.398325	10.08734	10.08734
観測数(又は合 計重み)	5	5	5	9	9
分散分析(モデ ル DF、平方和、 平均平方、F 比)	1; 5.933370; 5.93337; 3.4948	1; 7.029242; 7.02924; 5.2753	1; 1.547979; 1.5498; 0.4899	1; 0.2609350; 0.260935; 1.8418	1; 0.3733504; 0.373350; 2.9722
分散分析(誤差、 DF、平方和、平 均平方、F 比)	3; 5.093330; 1.69778; --	3; 3.997457; 1.33249; --	; 9.478721; 3.15957; --	7; 0.9917089; 0.141673; --	7; 0.8792935; 0.125613; --
分散分析(C ト ータル、DF、平 方和、平均平方、 F 比)	4; 11.026700; -- --	4; 11.026700; -- --	4; 11.026700; -- --	8; 1.2526439; -- --	8; 1.2526439; -- --
Prob>F	0.1583	0.1053	0.5344	0.2169	0.1284
パラメーター推 定(切片、推定標 準誤差、t 比、 Prob>[t])	-11.88877; 7.66465; -1.55; 0.2187	-30.96904; 14.53694; -2.13; 0.1230	-8.529237; 15.6321; -0.55; 0.6233	12.466926; 1.75787; 7.09; 0.0002	13.133267; 1.77071; 7.42; 0.0001
パラメーター推 定(X 値、推定標 準誤差、t 比、 Prob>[t])	2.3841137; 1.27 5312; 1.87; 0.1583	2.3590076; 1.027085; 2.30; 0.1503	1.2524517; 1.78934; 0.70; 0.5344	-0.40506; 0.298467; -1.36; 0.2169	-0.469083; 0.272088; -1.72; 0.1284
強い近似(シグ マ、カイ平方、 P 値、LogWoth)	1.37349; 7.84119; 0.00511; 2.29184	1.21679; 16.0954; 0.00006; 4.22018	1.87369; 2.94639; 0.08607; 1.06515	0.39676; 4.70911; 0.03; 1.52283	0.3736; 6.5995; 0.0102; 1.99137
パラメーター (切片、強い推 定、標準誤差)	-11.889; 5.44922	-30.969; 8.31154	-8.5292; 6.89747	12.4669; 1.17294	13.1333; 1.27585
パラメーター(X 値、強い推定、 標準誤差)	2.38411; 0.8514	2.35901; 0.588	1.25245; 0.72965	-0.4051; 0.18666	-0.4691; 0.1826

10

20

30

40

【0170】

[0186]表6に、ベドリズマブ対CRP(図7B)、ベドリズマブ対アルブミン(図19A及び図19B)、及びベドリズマブ対TNF(図20A及び図20B)を解析した二変量近似グラフのデータを示す。

【0171】

【表 6】

表6.ベドリズマブとCRP、アルブミン及びTNF α との二変量近似グラフのまとめ

	logVedo(6週目におけるug/ml)対logCRP(ベースラインにおけるng/ml)	logVedo(6週目におけるug/ml)対logアルブミン(ベースラインにおけるng/ml)	logVedo(14週目におけるug/ml)対logアルブミン(ベースラインにおけるng/ml)	logVedo(2週目におけるug/ml)対logTNFa(ベースラインにおけるpg/ml)	logVedo(6週目におけるug/ml)対logTNFa(ベースラインにおけるpg/ml)
直線近似	logVedo(6週目におけるug/ml)=7.4766583-0.6358414*[logCRP(ベースラインにおけるng/ml)]	logVedo(6週目におけるug/ml)=-0.652687+0.9211269*[logアルブミン(ベースラインにおけるng/ml)]	logVedo(14週目におけるug/ml)=-1.769356+1.0637125*[logアルブミン(ベースラインにおけるng/ml)]	logVedo(2週目におけるug/ml)=4.3372739-0.6198702*[logTNFa(ベースラインにおけるpg/ml)]	logVedo(6週目におけるug/ml)=5.3935304-1.4873362*[logTNFa(ベースラインにおけるpg/ml)]
R平方	0.404505	0.596686	0.40339	0.668319	0.636842
調整後R平方	0.206007	0.551873	0.3371	0.626859	0.596491
二乗平均平方根誤差	1.479453	0.397241	0.714957	0.325704	0.767368
反応の平均	2.398325	3.140682	2.582196	3.176041	2.831056
観測数(又は合計重み)	5	11	11	10	11
分散分析(モデルDF、平方和、平均平方、F比)	1; 4.460357; 4.46036; 2.0378	1; 2.1011322; 2.10113; 13.3151	1; 3.1105533; 3.11055; 6.0852	1; 1.7100103; 1.71001; 16.1196	1; 9.293624; 9.29362; 15.7826
分散分析(誤差、DF、平方和、平均平方、F比)	3; 6.566343; 2.18878; --	9; 1.4202036; 0.15780; --	9; 4.6004780; 0.51116; --	8; 0.8486634; 0.10608; --	9; 5.299677; 0.58885; --
分散分析(Cトータル、DF、平方和、平均平方、F比)	4; 11.026700; --; --	10; 3.5213359; --; --	10; 7.7110313; --; --	9; 2.5586737; --; --	10; 14.593301; --; --
Prob>F	0.2487	0.0053	0.0358	0.0039	0.0032
パラメータ推定(切片、推定標準誤差、t比、Prob>[t])	7.466583; 3.618443; 2.07; 0.1307	-0.652687; 1.046444; -0.62; 0.5483	-1.769356; 1.777151; -1.00; 0.3455	4.3372739; 0.307021; 14.13; <0.0001	5.3935304; 0.685257; 7.87; <0.0001
パラメータ推定(X値、推定標準誤差、t比、Prob>[t])	-0.635841; 0.445415; -1.43; 0.2487	0.9211269; 0.252433; 3.65; 0.0053	1.0637125; 0.431207; 2.47; 0.358	-0.61987; 0.154392; -4.01; m0.0039	-1.487336; 0.374386; -3.97;
強い近似(シグマ、カイ平方、P値、LogWoth)	1.5595; 3.74565; 0.05295; 1.27617	0.41873; 14.5684; 0.00014; 3.86915	0.75364; 8.92485; 0.00281; 2.55081	0.33085; 18.2345; 0.00002; 4.70927	0.80889; 11.3313; 0.00076; 3.11798
パラメータ(切片、強い推定、標準誤差)	7.47555; 2.23707	-0.6527; 1.04094	-1.7694; 1.35522	4.32507; 0.39341	5.39353; 0.64127
パラメータ(X値、強い推定、標準誤差)	-0.6358; 0.3254	0.92113; 0.24133	1.06371; 0.35606	-0.6157; 0.14419	-1.4873; 0.44184

10

20

30

【 0 1 7 2 】

[0187]表7に、(a)ベースラインにおける インテグリン及びベースラインにおける可溶性VCAM-1(図11A)、又は(b)ベースラインにおける可溶性VCAM-1及びベースラインにおけるMadCAM-1(図11B)と関連付けた6週目におけるベドリズマブレベルの多変量回帰解析のデータを示す。

【 0 1 7 3 】

【表 7】

表7.6週目におけるベドリズマブレベルを予測するためのVCAM-1と $\alpha\beta$ インテグリン又はVCAM-1とMadCAM-1の相互作用による多変量回帰モデルのまとめ

Log[6 週目における Vedo(ug/ml)]対 Log[6 週目における Vedo(ug/ml)]	
予測 P	0.0724
R 平方	0.996763
調整後 R 平方	0.987054
二乗平均平方根誤差	0.188915
反応の平均	2.398325
観測数(合計重み)	5
モデル(DF、平方和、平均平方、F 比)	3; 10.991011; 3.66367; 102.6559
誤差(DF、平方和、平均平方、F 比)	1; 0.035689; 0.3569; --
C トータル(DF、平方和、平均平方、F 比)	4; 11.026700; --; --
Prob>F	0.0724
切片(推定、標準誤差、t 比、Prob>[t])	17.211202; 1.145423; 15.03; 0.423
Log[ベースラインにおける sVCAM-1(ng/ml)](推定、標準誤差、t 比、Prob>[t])	-4.392047; 0.277274; -15.84; 0.0401
Log[ベースラインにおける a4b7 インテグリン (pg/ml)](推定、標準誤差、t 比、Prob>[t])	0.2952687; 0.261342; 8.78; 0.722
Log[ベースラインにおける sVCAM-1(ng/ml)]-6.51781*(Log[ベースラインにおける a4b7(pg/ml)]-5.55963)(推定、標準誤差、t 比、Prob>[t])	5.0931735; 0.354773; 14.36; 0.0443
予測 P	0.1528
R 平方	0.985532
調整後 R 平方	0.942127
二乗平均平方根誤差	0.399423
反応の平均	2.398325
観測数(合計重み)	5
モデル(DF、平方和、平均平方、F 比)	3; 10.867161; 3.62239; 22.7054
誤差(DF、平方和、平均平方、F 比)	1; 0.159538; 0.15954; --
C トータル(DF、平方和、平均平方、F 比)	4; 11.026700; --; --
Prob>F	0.1528
切片(推定、標準誤差、t 比、Prob>[t])	125.73107; 18.19193; 6.91; 0.0915
Log[ベースラインにおける sVCAM-1(ng/ml)](推定、標準誤差、t 比、Prob>[t])	-6.301264; 0.798176; -7.89; 0.0802
Log[ベースラインにおける MadCAM-1(pg/ml)](推定、標準誤差、t 比、Prob>[t])	-8.489875; 1.37403; -6.18; 0.1021
Log[ベースラインにおける sVCAM-1(ng/ml)]-6.51781*(Log[ベースラインにおける MadCAM-1(pg/ml)]-9.92376)(推定、標準誤差、t 比、Prob>[t])	-19.3602; 2.753055; -7.03; 0.0899

10

20

30

【 0 1 7 4 】

[0188]ベドリズマブへの反応群及び 4 7 インテグリンのレベルをさらに解析したところ、医師包括的評価 (PGA) に基づく臨床的反応があった患者は、非反応群の患者と比較して 4 7 インテグリンレベルに大きな変化又は増大があった。図 2 1 に、0 週目と 2 週目 (「 1 」と表示したバー)、0 週目と 6 週目 (「 2 」と表示したバー)、及び 0 週目と 1 4 週目 (「 3 」と表示したバー)におけるレベルの増大を示す。0 週目と 6 週目 (「 2 」)及び 0 週目と 1 4 週目 (「 3 」)で比較すると、反応群と非反応群との間のレベルの増大の相違は統計的に有意であった。

40

【 0 1 7 5 】

[0189]臨床的反応をステロイド治療からの離脱と定義すれば、臨床的反応群と 4 7 インテグリンレベルの増大との間にも相関が見られた。図 2 2 は、0 週目と 1 4 週目との間の変化を計算すると、臨床的反応群において 4 7 インテグリンレベルのより高い又は大きな増大があったことを示す。反応群と非反応群との間の相違は、0 週目における増大レベルと 1 4 週目における増大レベルの間で統計的に有意であった (p 値 = 0 . 0 1 0 7)。したがって、PGA 及びステロイド治療からの離脱に基づけば、ベドリズマブ治療

50

の存在下における s - 4 7 インテグリンレベルの増大は、臨床的反応群において非反応群よりも大きいと思われる。s - 4 7 インテグリンのベースラインの変化は、ベドリズマブに対する反応性の効果的なバイオマーカーとして役立ち得る。

【 0 1 7 6 】

[0190]以上まとめると、TNF、ヒト血清アルブミン(HSA)、VEGF、アンジオポエチン-1(ANG-1)、アンジオポエチン-2(ANG-2)、アデノシンデアミナーゼ(ADA)、4 7 インテグリン(4 7)、MAdCAM-1、ヘモグロビン(Hgb)、C反応性タンパク質(CRP)、マトリクスメタロプロテイナーゼ9(MMP9)、VCAM-1、及びICAM-1等の1つ又は複数のマーカーは、ベドリズマブによる治療を受けた患者における治療への反応を予測するために用いることができる。

10

【 0 1 7 7 】

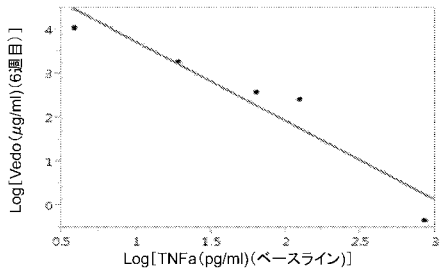
[0191]本明細書に引用した全ての出版物及び特許出願は、それぞれの個別の出版物又は特許出願が参照により組み込まれると具体的かつ個別に示されたかのように、参照により本明細書に組み込まれる。上記の発明は理解を明確にする目的のための説明及び実施例によってある程度詳細に記述したが、本発明の教示に照らして、添付した特許請求の範囲の精神及び範囲から逸脱することなく、ある種の変化及び改変をこれに加えることができることは、当業者には容易に明らかになる。

【 図 1 A 】

【 図 1 B 】

FIG. 1A

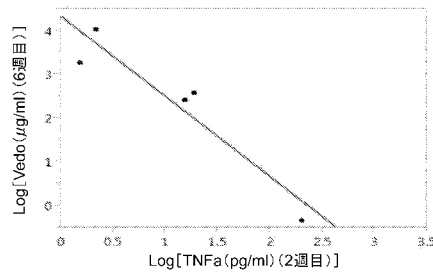
Log[Vedo(μg/ml)(6週目)]とLog[TNFα(pg/ml)(ベースライン)]との二変量近似



ベースラインにおける高いTNFαレベルの結果、6週目においてベドリズマブが低くなる

FIG. 1B

Log[Vedo(μg/ml)(6週目)]とLog[TNFα(pg/ml)(2週目)]との二変量近似



【 図 2 】

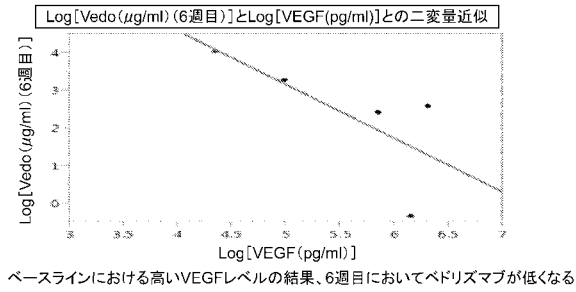
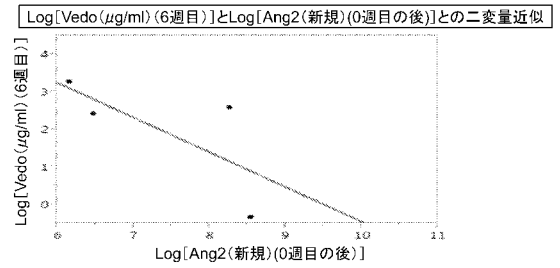


FIG. 2

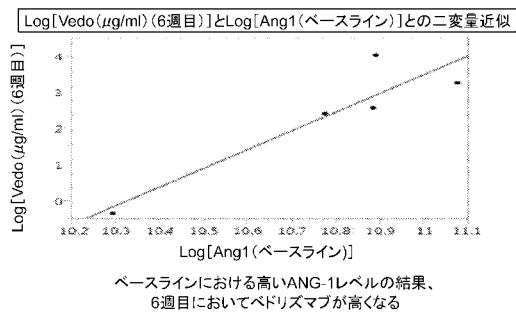
【 図 3 A 】

FIG. 3A
ベースラインにおける高いANG-2レベルの結果、6週目においてベドリズムアブが低くなる



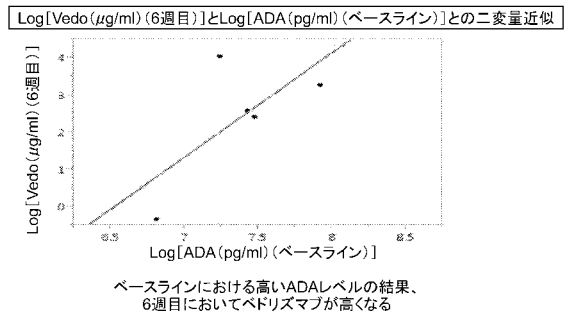
【 図 3 B 】

FIG. 3B



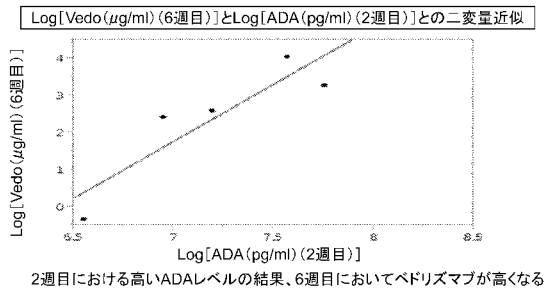
【 図 4 A 】

FIG. 4A



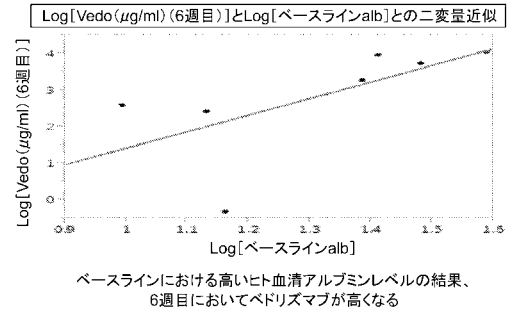
【 図 4 B 】

FIG. 4B



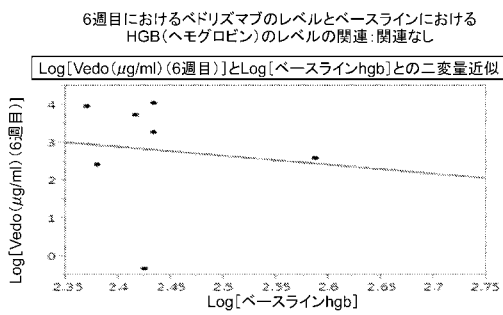
【 図 5 A 】

FIG. 5A



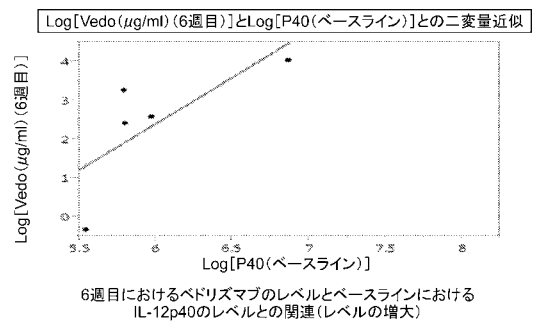
【 図 5 B 】

FIG. 5B



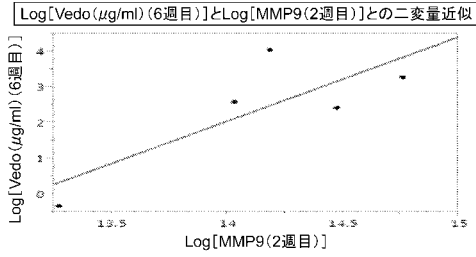
【 図 6 A 】

FIG. 6A



【 図 6 B 】

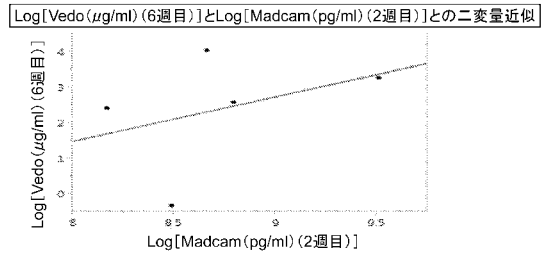
FIG. 6B



6週目におけるベドリズマブのレベルと2週目におけるMMP9のレベルとの関連(レベルの増大)

【 図 7 A 】

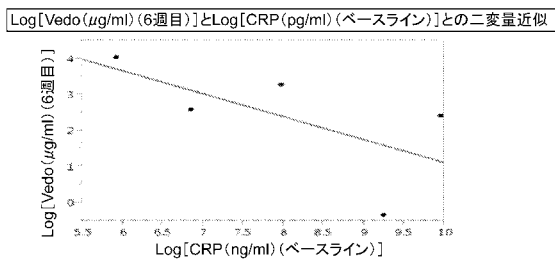
FIG. 7A



6週目におけるベドリズマブと2週目におけるMadCAM-1との関連

【 図 7 B 】

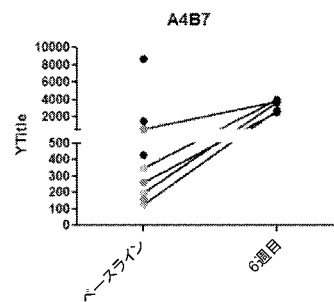
FIG. 7B



6週目におけるベドリズマブとベースラインにおけるCRPとの関連

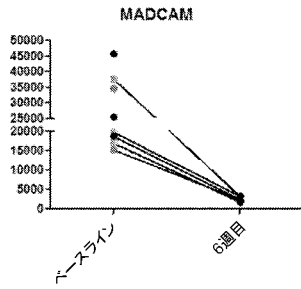
【 図 8 A 】

FIG. 8A



【 図 8 B 】

FIG. 8B



【 図 9 】

血清中 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンレベルの長期的な解析

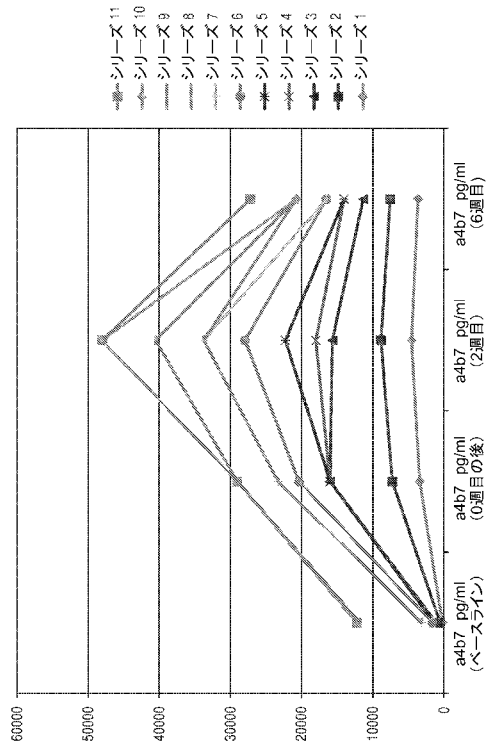


FIG. 9

【 図 1 0 】

血清中MADCAM-1レベルの長期的な解析

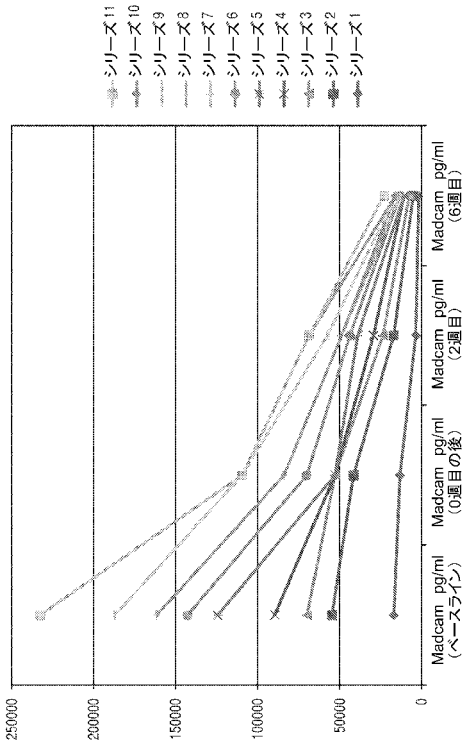


FIG. 10

【 図 1 1 A 】

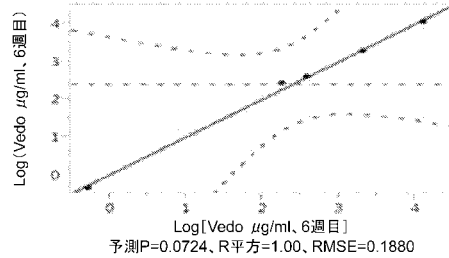
FIG. 11A

VCAMと $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン(ベースライン)との相互作用によって6週目におけるベドリズマブを予測する多重回帰モデル

反応Log[Vedo(μ g/ml)] (6週目)

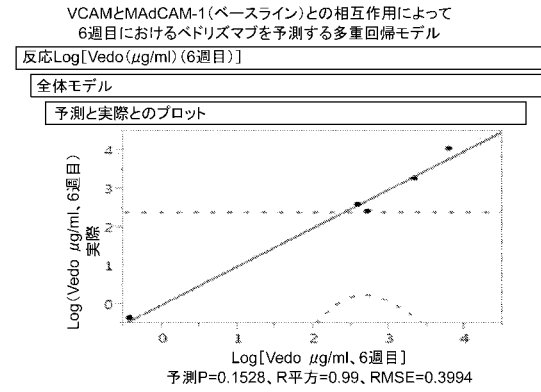
全体モデル

予測と実際のプロット



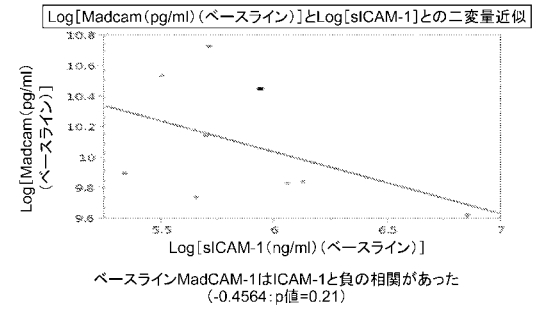
【 図 1 1 B 】

FIG. 11B



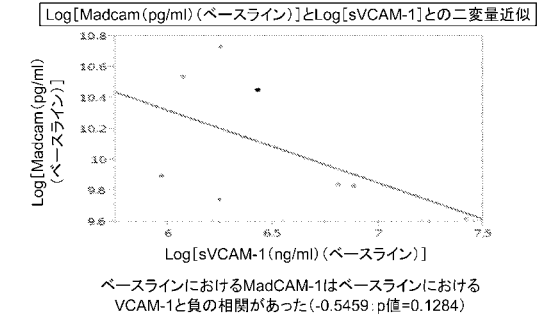
【 図 1 2 A 】

FIG. 12A

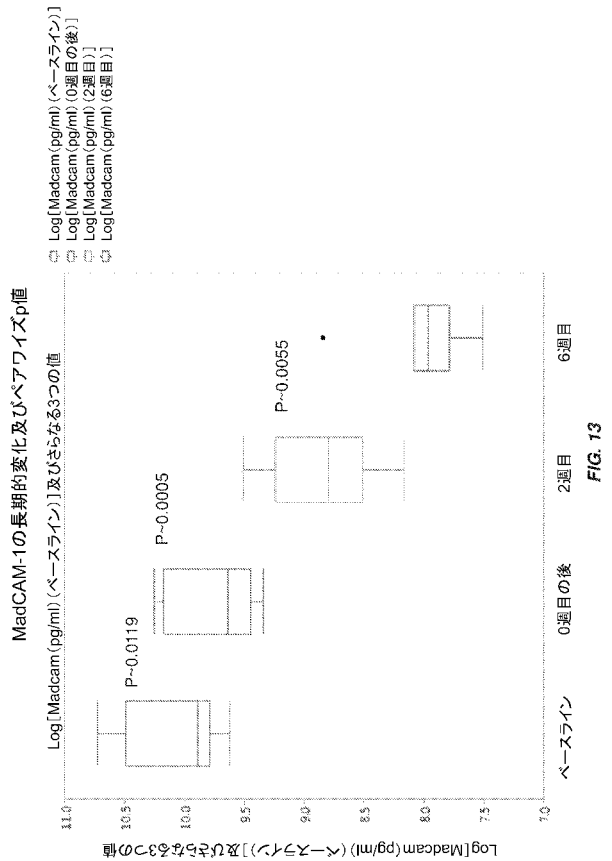


【 図 1 2 B 】

FIG. 12B



【 図 1 3 】



【 図 1 4 】

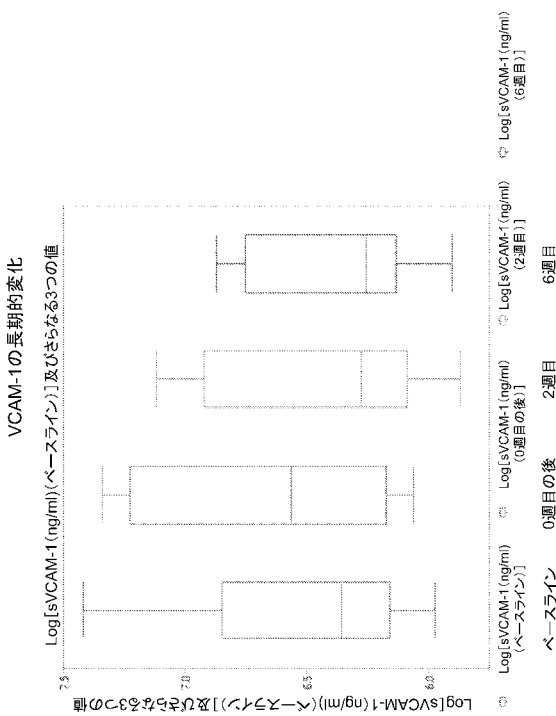


FIG. 14

【 図 1 5 】

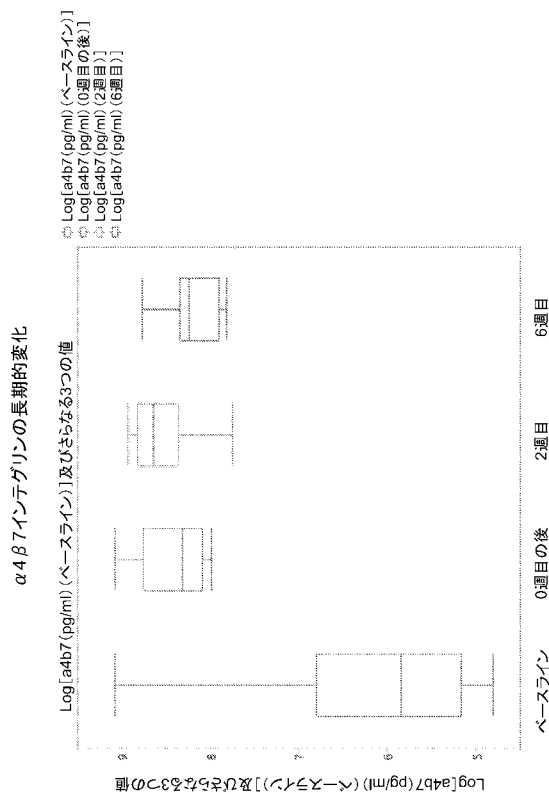


FIG. 15

【 図 1 6 】

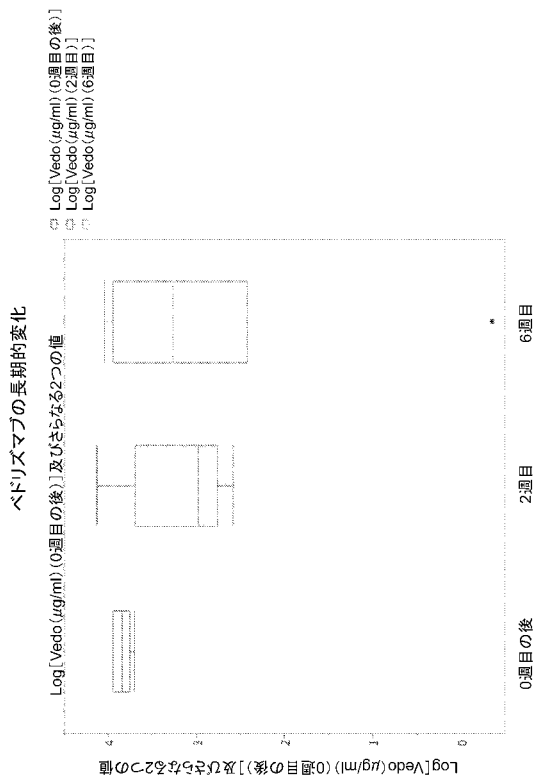
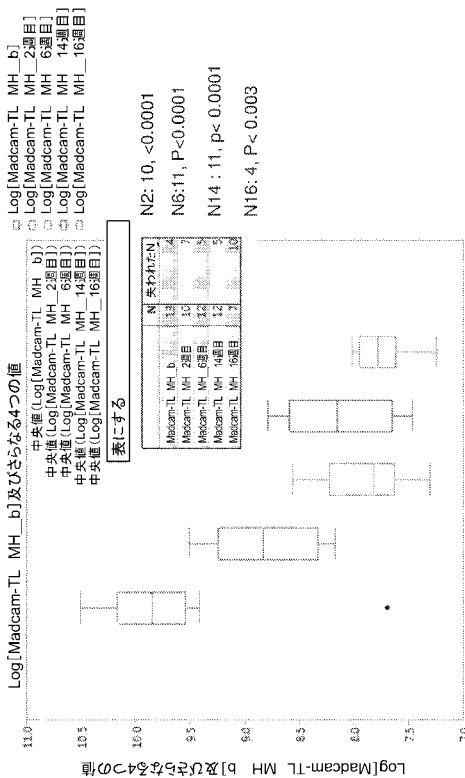


FIG. 16

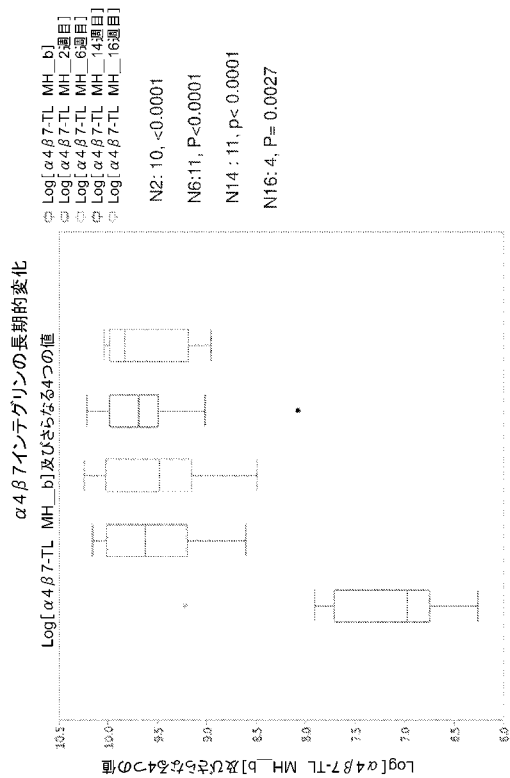
【 図 1 7 】



Vedo処置によりMadCamの発現が減少する

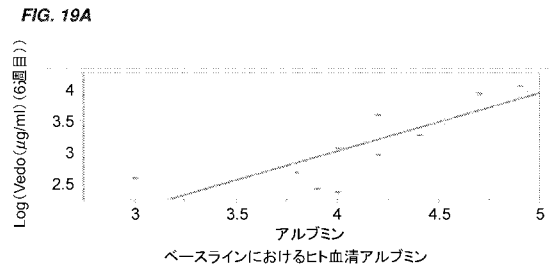
FIG. 17

【 図 1 8 】

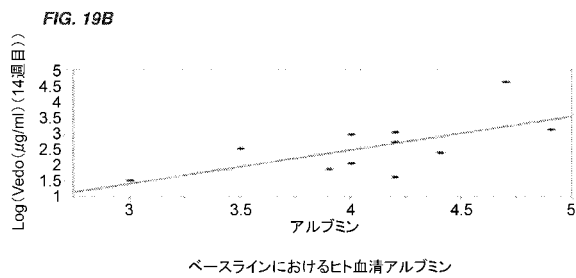


【 図 1 9 A 】

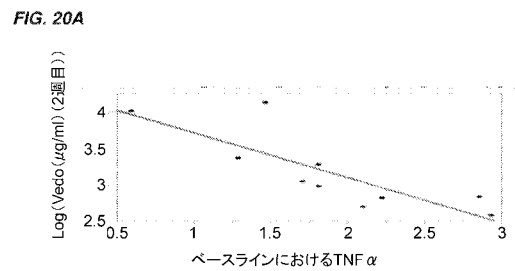
FIG. 18



【 図 1 9 B 】

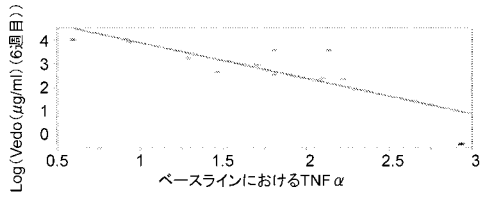


【 図 2 0 A 】



【 図 2 0 B 】

FIG. 20B



【 図 2 1 】

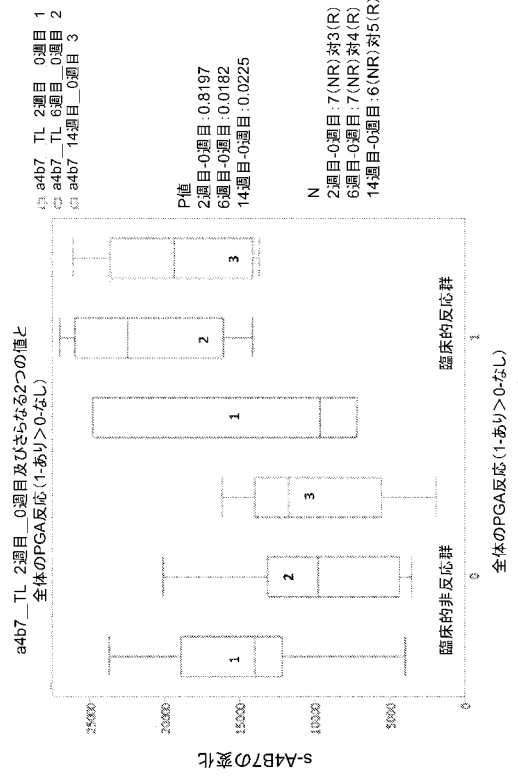


FIG. 21

【 図 2 2 】

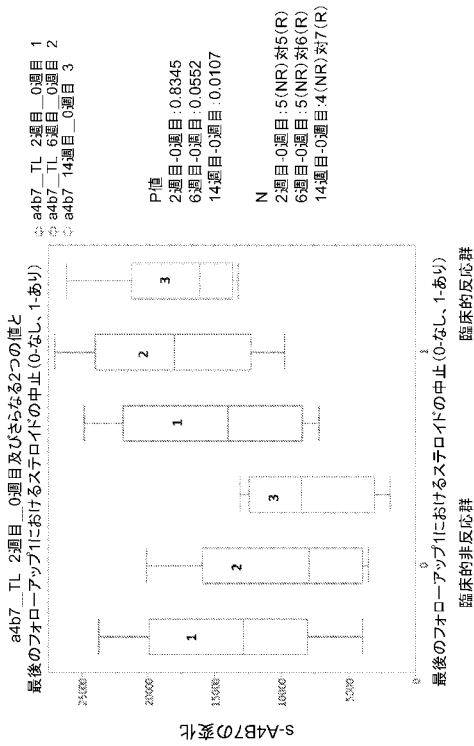


FIG. 22

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2015/059303

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/564 G01N33/68 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/055824 A1 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 10 April 2014 (2014-04-10) p. 7, paragraph [0019] - p. 20, paragraph [0046], p. 23, paragraph [0062], p. 67, paragraph [0220] - p. 74, paragraph [0251], claims 1-42 -----	1-14, 38-50
X	WO 2009/140684 A2 (GENENTECH INC [US]; GELZLEICHTER THOMAS RICHARD [US]; HIRARAGI HAJIME) 19 November 2009 (2009-11-19) p. 2, paragraph [0009] - p. 3, paragraph [0045], p. 16, paragraph [0232] - p. 31, paragraph [0394], claims 1-25 ----- -/--	1-14, 38-50
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 January 2016		Date of mailing of the international search report 05/02/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer R. von Eggelkraut-G.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2015/059303

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2012/061074 A1 (ELAN PHARM INC [US]; CHACKERIAN ALISSA A [US]) 10 May 2012 (2012-05-10) p. 2, line 32 - p. 5, line 17, p. 9, line 5 - p. 23, line 21, p. 28, line 21 - p. 37, line 17, claims 1-21 -----</p>	1-14
X	<p>WILLIAM J. SANDBORN ET AL: "Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 369, no. 8, 22 August 2013 (2013-08-22), pages 711-721, XP055245598, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoal215739 the whole document -----</p>	1-50
X	<p>ROSARIO M ET AL: "P489 Exposure-response relationship during vedolizumab induction therapy in adults with ulcerative colitis", JOURNAL OF CROHN'S AND COLITIS, vol. 8, 1 February 2014 (2014-02-01), XP028618082, ISSN: 1873-9946, DOI: 10.1016/S1873-9946(14)60609-7 Posters P488 and P489 -----</p>	1-14, 40-44, 46-50
X	<p>SMITH MICHAEL A ET AL: "Vedolizumab: An a alpha(4)beta(7) Integrin Inhibitor for Inflammatory Bowel Diseases", ANNALS OF PHARMACOTHERAPY, vol. 48, no. 12, 1 December 2014 (2014-12-01), pages 1629-1635, XP009188218, the whole document -----</p>	38-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/059303

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014055824 A1	10-04-2014	AU 2013326921 A1	02-04-2015
		CA 2884368 A1	10-04-2014
		CN 104870056 A	26-08-2015
		EP 2903691 A1	12-08-2015
		KR 20150058270 A	28-05-2015
		US 2015307611 A1	29-10-2015
		WO 2014055824 A1	10-04-2014
WO 2009140684 A2	19-11-2009	AU 2009246071 A1	19-11-2009
		CA 2723614 A1	19-11-2009
		CN 102124344 A	13-07-2011
		DK 2279004 T3	02-02-2015
		EP 2279004 A2	02-02-2011
		ES 2533480 T3	10-04-2015
		JP 2011521236 A	21-07-2011
		JP 2013253987 A	19-12-2013
		KR 20110018365 A	23-02-2011
		KR 20130038946 A	18-04-2013
		SI 2279004 T1	29-05-2015
		US 2010255508 A1	07-10-2010
		US 2013109032 A1	02-05-2013
		WO 2009140684 A2	19-11-2009
WO 2012061074 A1	10-05-2012	AU 2011323820 A1	23-05-2013
		CA 2816016 A1	10-05-2012
		EP 2632492 A1	04-09-2013
		JP 2014500950 A	16-01-2014
		JP 2015215363 A	03-12-2015
		US 2013337470 A1	19-12-2013
		WO 2012061074 A1	10-05-2012

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 39/395 N

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . J A V A

2 . J A V A S C R I P T

(72)発明者 シング, シャラット
アメリカ合衆国, カリフォルニア州, サン ディエゴ, キャロル パーク ドライブ 9 4
1 0

(72)発明者 ジャイン, アンジャリ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州, サン ディエゴ, キャロル パーク ドライブ 9 4
1 0

(72)発明者 コンドラグンタ, ヴェンカッテスワル
アメリカ合衆国, カリフォルニア州, サン ディエゴ, キャロル パーク ドライブ 9 4
1 0

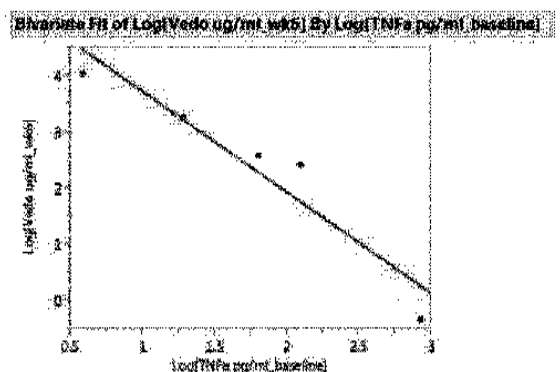
Fターム(参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 DA20 DA36 DA37 DA38 FB03
4C085 AA14 BB11 EE01

专利名称(译)	建立维多珠单抗用于治疗肠易激综合征患者的给药方案的方法		
公开(公告)号	JP2018504584A	公开(公告)日	2018-02-15
申请号	JP2017529256	申请日	2015-12-02
[标]申请(专利权)人(译)	雀巢产品技术援助有限公司		
申请(专利权)人(译)	Nesuteku兴业ANONYME		
[标]发明人	シングシャラット ジャインアンジャリ コンドラグンタヴェンカッテスワル		
发明人	シング, シャラット ジャイン, アンジャリ コンドラグンタ, ヴェンカッテスワル		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 G01N33/542 A61P1/04 A61K39/395		
CPC分类号	A61P1/04 G01N33/564 G01N33/68 G01N2333/70546 G01N2800/065 G01N2800/52 G01N33/15 G01N33/48		
FI分类号	G01N33/68 G01N33/53.D G01N33/542.B G01N33/53.N A61P1/04 A61K39/395.N		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/DA20 2G045/DA36 2G045/DA37 2G045/DA38 2G045/FB03 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/EE01		
代理人(译)	长谷川良树 池田 成人 小泉纯酒卷		
优先权	62/086549 2014-12-02 US 62/157903 2015-05-06 US		
其他公开文献	JP2018504584A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了一种预测患有炎症肠病 (IBD) 的个体是否可能对 bedrezumab 治疗有反应的方法。还提供了一种方法，用于预测患有 IBD 例如克罗恩病或溃疡性结肠炎的个体是否会产生针对 bedolizumab 的自身抗体。本发明还提供了 IBD 患者的治疗方案，包括在施用抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合蛋白试剂之前测量对维多珠单抗应答的一种或多种预测标志物的水平。背景技术

FIG. 1A



Higher TNFa levels at baseline result in lower vedolizumab at week 8