(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2018-535394
(P2018-535394A)
(43)公表日　平成30年11月29日(2018.11.29)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 33/68	***(2006.01)***	G01N	33/68	ZNA	2G045
G01N 33/53	***(2006.01)***	G01N	33/53	D	4C085
A61K 39/395	***(2006.01)***	A61K	39/395	D	4H045
A61P 11/00	***(2006.01)***	A61K	39/395	N	
A61P 29/00	***(2006.01)***	A61P	11/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 103 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-514414 (P2018-514414)
(86)(22)出願日　平成28年9月16日 (2016.9.16)
(85)翻訳文提出日　平成30年5月16日 (2018.5.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/052060
(87)国際公開番号　WO2017/049035
(87)国際公開日　平成29年3月23日 (2017.3.23)
(31)優先権主張番号　62/220,062
(32)優先日　平成27年9月17日 (2015.9.17)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　500203709
アムジェン　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９１３２０，　サウザンド　オークス，　ワン　アムジェン　センター　ドライブ
(71)出願人　504333972
メディミューン，エルエルシー
アメリカ合衆国　２０８７８　メリーランド州，ゲイサーズバーグ，ワン　メディミューン　ウェイ
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＩＬ２３経路バイオマーカーを使用するＩＬ２３アンタゴニストに対する臨床応答の予測

(57)【要約】
本発明は、抗ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片を含む）を用いた処置に対して応答性のＩＬ２３媒介疾患（例えば、クローン病）に罹患している患者の集団を階層化するまたは特定するためのバイオマーカーとしてのＩＬ２３経路の成分、例えば、ＩＬ２２、ＬＣＮ２及びその組み合わせの使用に関連する。所定の閾値を超えるまたは下回るＩＬ２３経路バイオマーカーのレベルは、例えば、（ｉ）クローン病などのＩＬ２３媒介疾患もしくは障害を有する患者が、治療剤（例えば、抗ＩＬ２３抗体）を用いた処置に適格かもしくは適格でないかを決定する、（ｉｉ）ある特定の薬剤を用いた処置を開始する、保留する、もしくは修正するべきかを決定する、（ｉｉｉ）ＩＬ２３媒介疾患が、特定の治療剤を用いて処置可能であるかもしくは処置可能でないかを診断する、または（ｉｖ）特定の治療剤を用いてＩＬ２３媒介疾患を処置することの転帰を予測するために使用することができる。
【選択図】図１

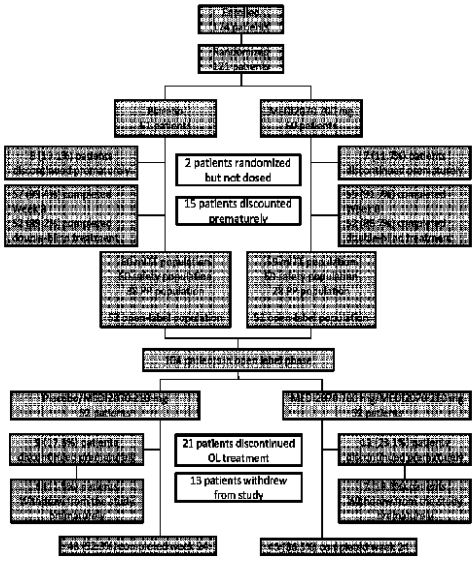


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
患者のインターロイキン－２３（ＩＬ２３）媒介疾患を処置する方法であって、ＩＬ２３アンタゴニストを患者に、前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定される場合に、投与することを含む、前記方法。
【請求項２】
ＩＬ２３媒介疾患を有する患者を処置する方法であって、患者へのＩＬ２３アンタゴニストの前記投与を、前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）低いもしくは低減したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）低いもしくは低減したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定される場合に、保留するまたは開始しないことを含む、前記方法。
【請求項３】
患者のインターロイキン－２３（ＩＬ２３）媒介疾患を処置する方法であって、前記患者が抗ＴＮＦ剤を用いた処置に対して失敗、非応答性または不耐性であり、前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定される場合に、ＩＬ２３アンタゴニストを前記患者に投与することを含む、前記方法。
【請求項４】
ＩＬ２３媒介疾患を有する患者を、ＩＬ－２３アンタゴニストを用いて処置するか否かを決定する方法であって、前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定される場合に、前記患者を処置すると決定することを含む、前記方法。
【請求項５】
ＩＬ２３媒介疾患を有すると診断された患者を、ＩＬ２３アンタゴニストを用いた処置のための候補として選択する方法であって、前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定される場合に、前記患者を処置のために選択することを含む、前記方法。
【請求項６】
前記患者から得られた前記試料のうちの１つもしくは複数におけるＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定することまたは前記試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定するように臨床検査室もしくは医療提供者に指示することならびに／または前記試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定するために前記患者から得られた前記１つもしくは複数の試料を臨床検査室もしくは医療提供者に提出することをさらに含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】

前記患者から得られた前記１つまたは複数の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルを決定することをさらに含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
医療提供者に、前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、前記試料のうちの１つまたは複数において（ｉ）高いもしくは増加したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのＬＣＮ２を有すると決定される場合に、ＩＬ２３アンタゴニストを前記患者に投与するように、あるいは前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、前記試料のうちの１つまたは複数において（ｉ）低いもしくは低減したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）低いもしくは低減したレベルのＬＣＮ２を有すると決定される場合に、ＩＬ２３アンタゴニストの前記患者への前記投与を保留するまたは否定するように、助言することをさらに含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
ＩＬ２３媒介疾患を有すると診断された患者におけるＩＬ２３アンタゴニストの有効性または薬力学を測定する方法であって、
（ａ）前記患者から採取した第一の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルを測定すること、
（ｂ）ＩＬ２３アンタゴニストを投与すること、ならびに
（ｃ）前記患者から採取した第二の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルを測定することを含み、
前記第一の試料中の患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルと比較した前記第二の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルにおける減少が、前記患者が処置に応答していることを示す、前記方法。
【請求項１０】
前記第二の試料が、前記ＩＬ２３アンタゴニストの投与後、１、２、４、８、１２、もしくは２８週間、またはその間の時に採取される、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記ＩＬ２３アンタゴニストが、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片が、ＩＬ２３のｐ１９サブユニット（配列番号１３）、ＩＬ２３のｐ４０サブユニット（配列番号１４）、または両方に結合する、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片が、ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ、グセルクマブ、ＢＩ－６５５０６６、チルドラキヌマブ（ｔｉｌｄｒａｋｉｎｕｍａｂ）、ＬＹ－３０７４８２８、またはその抗原結合断片を含む、請求項１１または１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片が、（ｉ）配列番号５を含むもしくはこれからなる可変領域（ＶＨ）及び／または配列番号６を含むもしくはこれからなる軽鎖可変領域（ＶＬ）、あるいは（ｉｉ）配列番号４３を含むもしくはこれからなる可変領域（ＶＨ）及び／または配列番号４４を含むもしくはこれからなる軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１５】
前記抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片が、配列番号３１～３６または配列番号４５～５０から選択される少なくとも１つの相補性決定領域を含む、請求項１１に記載の方法。

【請求項１６】
前記抗体が、固定用量で投与される、請求項１４または１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記固定用量が、１０～１０００ｍｇ／用量である、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記固定用量が、約２１０ｍｇ／用量または約７００ｍｇ／用量である、請求項１６に記載の方法。
【請求項１９】
前記患者が、前記ＩＬ２３媒介疾患または障害の処置のための１つまたは複数の追加の治療を用いて、ＩＬ２３アンタゴニストまたは抗ＩＬ２３抗体もしくは抗原結合断片の投与の前、最中、後または代わりに処置されている、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記患者から採取した前記１つもしくは複数の試料及び／または前記１つもしくは複数の対照試料が、全血、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、脳脊髄液、胸膜液、心膜液、腹水、滑液、上皮細胞、尿、便、皮膚、組織生検、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される１つまたは複数である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記１つまたは複数の対照試料が、（ｉ）正常な健常個体から得られた試料（１つまたは複数）、（ｉｉ）非ＩＬ２３媒介疾患を有する患者から得られた試料（１つまたは複数）、または（ｉｉｉ）それらの組み合わせである、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルが、イムノアッセイにおいて測定される、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
ＣＣＬ２０、ＩＬ１７Ｆ、ＩＬ１７Ａ／Ｆ、ＩＬ２３Ｒ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ６、ＩＬ２１、ＴＮＦ、ＣＣＲ６、ＣＣＬ２２、ＩＬ１Ｒ１、ＩＦＮ－γ、Ｓ１００Ａ１２、ＤＥＦＢ－２、ＤＥＦＢ－４、ＩＬ１、ＳＥＲＰＩＮＢ３、ＰＩ３／エラフィン、ＬＬ３７、ＲＯＲγ、ＲＯＲγＴ、ＩＬ２６、Ｓ１００Ａ７、ＤＥＦＢ１０３Ｂ、及びＧＭ－ＣＳＦからなる群より選択される１つまたは複数のＩＬ２３経路バイオマーカーのレベルを決定することをさらに含む、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の前記所定の閾値レベルが、
（ａ）ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の約平均レベル、
（ｂ）ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の約中央値レベル、ならびに
（ｃ）表４または５に記載するＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の約１番目、２番目、３番目、４番目、５番目、６番目、７番目、８番目、または９番目の十分位数ベースラインレベル、
からなる群より選択され、これは、イムノアッセイを使用して、複数の正常な健常患者、非ＩＬ２３媒介疾患を有する患者、及び／またはＩＬ２３媒介疾患を有する患者からの血清において測定される、請求項１～２３のいずれか一項いずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記ＩＬ２３媒介疾患または障害が、肺疾患、炎症性腸疾患、慢性炎症性皮膚疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、感染、または癌である、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記ＩＬ２３媒介疾患または障害が、喘息、ＩＰＦ、ＣＯＰＤ．クローン病、潰瘍性大

腸炎（ＵＣ）、セリアック病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、湿疹、乾癬、円形脱毛症、掌蹠膿疱症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、関節炎、関節リウマチ（ＲＡ）、リウマチ障害、ＡＮＣＡ血管炎、ベーチェット病、自己免疫性甲状腺炎、１型糖尿病、多発性硬化症（ＭＳ）、シェーグレン症候群（ＳＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、アルツハイマー病、マイコバクテリア疾患、リーシュマニア症、真菌感染、ウイルス感染、胃癌、結腸直腸癌、食道癌、白血病、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）関連肝細胞癌、乳癌、肺癌、及び上咽頭癌からなる群より選択される、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２７】

前記炎症性腸疾患が、クローン病、ＵＣまたはセリアック病である、請求項２５に記載の方法。

【請求項２８】

前記患者が、ＣＲＰ≧５ｍｇ／Ｌのレベル及び／またはＦＣＰ≧２５０μｇ／ｇのレベル、ＦＣＰ≧２００μｇ／ｇのレベル、ＦＣＰ≧１５０μｇ／ｇのレベル、ＦＣＰ≧１００μｇ／ｇのレベル、もしくは少なくとも約１００μｇ／ｇ～少なくとも約２５０μｇ／ｇのＦＣＰレベルを、前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定される、請求項２７に記載の方法。

【請求項２９】

（ａ）前記所定のＩＬ２２閾値レベルが、イムノアッセイを使用して測定して、少なくとも約７．９ｐｇ／ｍＬ～少なくとも約３１．４ｐｇ／ｍＬである、及び／または
（ｂ）前記所定のＬＣＮ２閾値レベルが、イムノアッセイを使用して測定して、少なくとも約１４３ｎｇ／ｍＬ～少なくとも約２６１ｎｇ／ｍＬである、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３０】

（ａ）前記所定のＩＬ２２閾値レベルが、イムノアッセイを使用して測定して、約１５．６ｐｇ／ｍＬである、及び／または
（ｂ）前記所定のＬＣＮ２閾値レベルが、イムノアッセイを使用して測定して、約２１５ｎｇ／ｍＬである、請求項２９に記載の方法。

【請求項３１】

前記ＩＬ２３アンタゴニストまたは抗ＩＬ２３抗体もしくはその抗原結合断片の投与が、前記抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片の最初の投与後に、少なくとも１００点のクローン病活動指数（ＣＤＡＩ）応答スコア減少及び／または１５０点未満への総ＣＤＡＩスコアの減少をもたらす、請求項２７～３０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３２】

少なくとも１００点のＣＤＡＩ応答スコア減少または１５０点未満への総ＣＤＡＩスコアの減少が、前記ＩＬ２３アンタゴニストまたは抗ＩＬ２３抗体もしくはその抗原結合断片の最初の投与後、１、２、４、８、１２、１６または２４週間以内またはそれ以降に生じる、請求項３１に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

電子提出された配列表に対する参照

電子提出された配列表の内容は、ＡＳＣＩＩテキストファイル（名称：４９６５３＿Ｓｅｑｌｉｓｔｉｎｇ．ｔｘｔ；サイズ：７０，８５１バイト；作製日：２０１６年9月8日）であり、本出願と共に出願され、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

分野

本開示は、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、抗ＩＬ２３抗体またはその断片を含む）を用いた処置に好適であるＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者の集団を階層化する及び／または特定するためのＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、インターロイキン－２２、リポカリン２、及びその組み合わせの使用に関する。

【背景技術】
【０００２】
インターロイキン（ＩＬ）－２３は、クローン病（ＣＤ）、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、及び強直性脊椎炎を含むがこれらに限定されない様々な炎症性状態の病理発生に関係する炎症促進性サイトカインである。ＩＬ２３は、Ｔ細胞が、ＩＬ１７Ａ、ＩＬ１７Ａ受容体、ＴＮＦ－α、及びＧＭ－ＣＳＦを含むいくつかの炎症性遺伝子を発現するように誘導する。ＩＬ２３の主な公知の作用は、ＴヘルパーＴｈ１７細胞、ならびにマクロファージ、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、樹状細胞、及び自然リンパ球の分化を誘発して、ＩＬ１７、ＩＬ２２、ＴＮＦα、ＧＭＣＳＦ、及びＩＦＮ－γの上方制御、ならびにＩＬ１０方制御をもたらすものである。
【０００３】
インターロイキン（ＩＬ）－２３は、２つのサブユニットであるｐ４０及びｐ１９からなるヘテロ二量体サイトカインである。ｐ４０サブユニットは、ＩＬ１２及びＩＬ２３により共通のサブユニットとして共有され、ＩＬ１２／２３の阻害剤、例えば、ウステキヌマブ／Ｓｔｅｌａｒａ（登録商標）（Ｊａｎｓｓｅｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｉｎｃ，Ｈｏｒｓｈａｍ，ＰＡ）及びブリアキヌマブ／ＡＢＴ－８７４（Ａｂｂｏｔｔ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ａｂｂｏｔｔ Ｐａｒｋ，ＩＬ）により標的とされる。
【０００４】
患者における研究により、ＩＬ２３が、クローン病（ＣＤ）及び潰瘍性大腸炎（ＵＣ）の細胞及び標的組織において上方制御され、一方でＩＬ１２はそうでないことが実証されている（Ｓｃｈｍｉｄｔ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｆｌａｍｍ Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ．１１（１）：１６－２３（２００５））。同様の観察所見が、多発性硬化症を有する患者（ＭＳ；Ｖａｋｎｉｎ ｅｔ ａｌ．Ｊ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７６：７７６８ ７４（２００６））、乾癬を有する患者（Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ １９９：１２５－３０（２００４））、及びＭＳを有する患者からの活動性病変（Ｌｉ ｅｔ ａｌ．Ｂｒａｉｎ．１３０（２）：４９０－５０１（２００７））からの樹状細胞において報告されている。ＩＬ２３は、関節リウマチ（ＲＡ）、強直性脊椎炎（ＡＳ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、及び視神経脊髄炎を含む他の疾患においても上昇する。ＣＤ及び乾癬（ＰｓＯ）患者における全ゲノム関連性解析により、固有のＩＬ２３受容体成分（ＩＬ２３Ｒ）及び疾患における多型間の有意な関連が示された（Ｃａｒｇｉｌｌ ｅｔ ａｌ．Ａｍ Ｊ ｏｆ Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎ．８０：２７３－９０（２００７）；Ｄｕｅｒｒ ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ３１４：１４６１－６３（２００６））。さらには、ＩＬ２３Ｒの対立遺伝子変異型は、ＵＣ（Ｃａｒｇｉｌｌ ｅｔ ａｌ．Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎ．８０：２７３－９０（２００７））、ＲＡ（Ｆａｒａｇｏ ｅｔ ａｌ．Ａｎｎ．Ｒｈｅｕｍ．Ｄｉｓ．６７：２４８－５０（２００８））、ＡＳ（Ｂｕｒｔｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎ．３９：１３２９－３７（２００７））、及びＭＳ（Ｉｌｌｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｎｅｕｒｏ Ｌｅｔｔｅｒｓ．４３１：３６－３８（２００８））の頻度と有意な相関を示している。それゆえ、ＩＬ２３及びその受容体は両方とも、薬物開発のための非常に魅力的な標的である。
【０００５】
炎症性腸疾患（ＩＢＤ）（Ａｈｅｒｎ ｅｔ ａｌ．Ｉｍｍｕｎ Ｒｅｖ．２２６：１４７－５９（２００８））、ＰｓＯ炎症性関節炎（Ｙａｇｏ ｅｔ ａｌ．Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓ ａｎｄ Ｔｈｅｒ．９：Ｒ９６（２００７））、及びＭＳ（Ｃｕａ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ４２１：７４４－４８（２００３）の前臨床モデルでは、抗ＩＬ１２／２３ｐ４０抗体の有益な作用が、ＩＬ１２を残したままＩＬ２３のみの遮断を通して再現されている。臨床では、抗ＩＬ１２／２３ｐ４０抗体（例えば、ウステキヌマブ及びブリアキヌマブ）は、ＣＤ（第２相試験；Ｔｏｅｄｔｅｒ ｅｔ ａｌ．Ａｍ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１０４（１１）：２７６８－７３（２００９）；Ｓａｎｄｂｏｒｎ ｅｔ ａｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１３５：１１３０－４１（２００８）；Ｍａｎｎｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｎ Ｅｎｇ Ｊ ｏｆ Ｍｅｄ．３５１（２０）：２

０６９－７９（２００４））及びＰｓＯ（第２及び３相試験；Ｇｏｒｄｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．１３２：３０４－３１４（２０１２）；Ｋｉｍｂａｌｌ ｅｔ ａｌ．Ｂｒ Ｊ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．１６７（Ｓｕｐｐｌ．１）：６４（Ａｂｓｔｒａｃｔ Ｐ９４）（２０１２）；Ｌａｎｇｌｅｙ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ａｍ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．６６：ＡＢ１９５（Ａｂｓｔｒａｃｔ ４７７９）（２０１２）；Ｇｏｔｔｌｉｅｂ ｅｔ ａｌ．Ｂｒ．Ｊ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．１６５：６５２－６６０（２０１１）；Ｒｅｉｃｈ ｅｔ ａｌ．Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．３６５：１５８６－１５９６（２０１１）；Ｓｔｒｏｂｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｂｒ Ｊ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．１６５：６６１－６６８（２０１１）；Ｌｅｏｎａｒｄｉ ｅｔ ａｌ．Ｌａｎｃｅｔ．３７１（９６２５）：１６６５－７４（２００８）；Ｐａｐｐ ｅｔ ａｌ．Ｌａｎｃｅｔ．３７１（９６２５）：１６７５－８４（２００８））において臨床応答を誘導すると示されている。ＰｓＯを有する被験者における抗ＩＬ２３抗体ＭＥＤＩ２０７０（ＮＣＴ０１０９４０９３）及びＣＮＴＯ １９５９を用いた第１相臨床試験（Ｓｏｆｅｎ ｅｔ ａｌ．Ｄｒｕｇｓ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．１０（８）：８８５－９２（２０１１））は、ＩＬ１２及びＩＬ２３を標的とする抗体に匹敵する臨床有効性を実証しており、これは、抗ＩＬ１２／２３ｐ４０抗体の治療効果がＩＬ２３単独の中和に起因する可能性を示している。

【０００６】

ＩＬ２３経路の異なる要素を標的とするいくつかの薬剤が、現在承認されているまたは開発中であるが、ＩＬ２３媒介疾患の罹患率、合併症及び内因的不均一性は、新しい治療法及び／またはＩＬ２３アンタゴニストを用いた処置に好適な患者の特定の集団を特定するための改善された方法を必要とし続けている。例えば、Ｇａｆｆｅ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｓ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４：５８５－６００（２０１４）を参照されたい。

【発明の概要】

【０００７】

本開示は、患者のインターロイキン－２３（ＩＬ２３）媒介疾患を処置する方法であって、ＩＬ２３アンタゴニストを患者に、患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されるまたは同定される場合に、投与することを含む、前記方法を提供する。

【０００８】

ＩＬ２３媒介疾患を有する患者を処置する方法であって、患者へのＩＬ２３アンタゴニストの投与を、患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）低いもしくは低減したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）低いもしくは低減したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されるまたは同定される場合に、保留するまたは開始しないことを含む、前記方法も提供する。

【０００９】

患者のインターロイキン－２３（ＩＬ２３）媒介疾患を処置する方法であって、患者が抗ＴＮＦ剤を用いた処置に対して失敗、非応答性または不耐性であり、患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されているまたは同定されている場合に、ＩＬ２３アンタゴニストを患者に投与することを含む、前記方法も提供する。

【００１０】
本開示は、ＩＬ２３媒介疾患を有する患者を、ＩＬ２３アンタゴニストを用いて処置するか否かを決定する方法であって、患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されているまたは同定されている場合に、患者を処置すると決定することを含む、前記方法も提供する。
【００１１】
加えて、本開示は、ＩＬ２３媒介疾患を有すると診断された患者を、ＩＬ２３アンタゴニストを用いた処置のための候補として選択する方法であって、患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されているまたは同定されている場合に、患者を処置のために選択することを含む、前記方法も提供する。
【００１２】
いくつかの態様では、本明細書に開示する方法は、患者から得られた試料のうちの１つもしくは複数におけるＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定することまたは試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定するように臨床検査室もしくは医療提供者に指示することならびに／または試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定するために患者から得られた１つもしくは複数の試料を臨床検査室もしくは医療提供者に提出することをさらに含む。
【００１３】
いくつかの態様では、本明細書に開示する方法は、患者から得られた１つまたは複数の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルを決定することをさらに含む。
いくつかの態様では、本明細書に開示する方法は、医療提供者に、患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、試料のうちの１つまたは複数において（ｉ）高いもしくは増加したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのＬＣＮ２を有すると決定されているまたは同定されている場合に、ＩＬ２３アンタゴニストを患者に投与するように、あるいは患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、試料のうちの１つまたは複数において（ｉ）低いもしくは低減したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）低いもしくは低減したレベルのＬＣＮ２を有すると決定されているまたは同定されている場合に、ＩＬ２３アンタゴニストの患者への投与を保留するまたは否定するように、助言することをさらに含む。
【００１４】
本開示は、ＩＬ２３媒介疾患を有すると診断された患者におけるＩＬ２３アンタゴニストの有効性または薬力学を測定する方法であって、（ａ）患者から採取した第一の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルを測定すること、（ｂ）ＩＬ２３アンタゴニストを投与すること、ならびに（ｃ）患者から採取した第二の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルを測定することを含み、第一の試料中の患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルと比較した第二の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルにおける減少が、患者が処置に応答していることを示す、前記方法も提供する。いくつかの態様では、第二の試料は、ＩＬ２３アンタゴニストの投与後、１、２、４、８、１２、もしくは２８週間、または間の時に採取される。
【００１５】
いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合

断片である。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＩＬ２３のｐ１９サブユニット（配列番号１３）、ＩＬ２３のｐ４０サブユニット（配列番号１４）、または両方に結合する。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ、グセルクマブ、ＢＩ－６５５０６６、チルドラキヌマブ、ＬＹ－３０７４８２８、またはその抗原結合断片を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の可変領域（ＶＨ）（配列番号５）及び／または軽鎖可変領域（ＶＬ）（配列番号６）を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の相補性決定領域（配列番号３１～３６）の少なくとも１つを含む。いくつかの態様では、抗体は、固定用量で投与される。いくつかの態様では、固定用量は、１０～１０００ｍｇ／用量である。いくつかの態様では、固定用量は、約２１０ｍｇ／用量または約７００ｍｇ／用量である。

【００１６】

いくつかの態様では、患者は、ＩＬ２３媒介疾患または障害の処置のための１つまたは複数の追加の治療を用いて、ＩＬ２３アンタゴニストまたは抗ＩＬ２３抗体もしくは抗原結合断片の投与の前、最中、後または代わりに処置されている。いくつかの態様では、患者から採取した１つもしくは複数の試料及び／または１つもしくは複数の対照試料は、全血、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、脳脊髄液、胸膜液、心膜液、腹水、滑液、上皮細胞、尿、便、皮膚、組織生検、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される１つまたは複数の試料である。いくつかの態様では、１つまたは複数の対照試料は、（ｉ）正常な健常個体から得られた試料（１つまたは複数）、（ｉｉ）非ＩＬ２３媒介疾患を有する患者から得られた試料（１つまたは複数）、または（ｉｉｉ）それらの組み合わせである。いくつかの態様では、患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルは、実施例３に記載のイムノアッセイにおいて測定される。

【００１７】

いくつかの態様では、上に開示する方法は、ＩＬ１７Ｆ、ＩＬ１７Ａ／Ｆ、ＩＬ２３Ｒ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ６、ＩＬ２１、ＴＮＦ、ＣＣＲ６、ＣＣＬ２２、ＩＬ１Ｒ１、ＩＦＮ－γ、Ｓ１００Ａ１２、ＤＥＦＢ－２、ＤＥＦＢ－４、ＩＬ１、ＳＥＲＰＩＮＢ３、ＰＩ３／エラフィン、ＬＬ３７、ＲＯＲγ、ＲＯＲγＴ、ＩＬ２６、Ｓ１００Ａ７、ＤＥＦＢ１０３Ｂ、及びＧＭ－ＣＳＦからなる群より選択される１つまたは複数のＩＬ２３経路バイオマーカーのレベルを決定することをさらに含む。

【００１８】

いくつかの態様では、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の所定の閾値レベルは、（ａ）ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の約平均レベル、（ｂ）ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の約中央値レベル、ならびに（ｃ）図６または実施例４の表４もしくは５に記載するＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の約１番目、２番目、３番目、４番目、５番目、６番目、７番目、８番目、または９番目の十分位数ベースラインレベルからなる群より選択され、これは、イムノアッセイを使用して、複数の（ｉ）正常な健常患者、（ｉｉ）非ＩＬ２３媒介疾患を有する患者、または（ｉｉｉ）ＩＬ２３媒介疾患を有する患者からの血清において測定される。

【００１９】

いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介疾患または障害は、肺疾患、炎症性腸疾患、慢性炎症性皮膚疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、または癌である。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介疾患または障害は、喘息、ＩＰＦ、ＣＯＰＤ．クローン病、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、セリアック病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、湿疹、乾癬、円形脱毛症、掌蹠膿疱症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、関節炎、関節リウマチ（ＲＡ）、リウマチ障害、ＡＮＣＡ血管炎、ベーチェット病、自己免疫性甲状腺炎、１型糖尿病、多発性硬化症（ＭＳ）、シェーグレン症候群（ＳＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、アルツハイマー病、胃癌、結腸直腸癌、食道癌、白血病、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）関連肝細胞癌、乳癌、肺癌、及び上咽頭癌からなる群より選択される。いくつかの態様では、炎症性腸疾患は、クローン病、ＵＣまたはセリアック病である。

【００２０】
いくつかの態様では、患者は、≧５ｍｇ／Ｌの高レベルのＣＲＰ及び／または≧２５０μｇ／ｇの高レベルのＦＣＰ、≧２００μｇ／ｇの高レベルのＦＣＰ、≧１５０μｇ／ｇの高レベルのＦＣＰ、≧１００μｇ／ｇの高レベルのＦＣＰ、もしくは少なくとも約１００μｇ／ｇ～少なくとも約２５０μｇ／ｇの高レベルのＦＣＰを患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されている。いくつかの態様では、（ａ）所定のＩＬ２２閾値レベルは、イムノアッセイを使用して測定して、少なくとも約７．９ｐｇ／ｍＬ～少なくとも約３１．４ｐｇ／ｍＬである、及び／または、（ｂ）所定のＬＣＮ２閾値レベルは、イムノアッセイを使用して測定して、少なくとも約１４３ｎｇ／ｍＬ～少なくとも約２６１ｎｇ／ｍＬである。いくつかの態様では、（ａ）所定のＩＬ２２閾値レベルは、イムノアッセイを使用して測定して、約１５．６ｐｇ／ｍＬである、及び／または、（ｂ）所定のＬＣＮ２閾値レベルは、イムノアッセイを使用して測定して、約２１５ｎｇ／ｍＬである。いくつかの態様では、患者は、患者から採取した１つまたは複数の試料中に、（ａ）≧５ｍｇ／ＬのレベルのＣＲＰ及び／または≧２５０μｇ／ｇのレベルのＦＣＰ、≧２００μｇ／ｇのレベルのＦＣＰ、≧１５０μｇ／ｇのレベルのＦＣＰ、≧１００μｇ／ｇのレベルのＦＣＰ、もしくは少なくとも約１００μｇ／ｇ～少なくとも約２５０μｇ／ｇのレベルのＦＣＰを有する、（ｂ）（ｉ）所定のＩＬ２２閾値レベルは、イムノアッセイを使用して測定して、少なくとも約７．９ｐｇ／ｍＬ～少なくとも約３１．４ｐｇ／ｍＬである、及び／または、（ｉｉ）所定のＬＣＮ２閾値レベルは、イムノアッセイを使用して測定して、少なくとも約１４３ｎｇ／ｍＬ～少なくとも約２６１ｎｇ／ｍＬである、ならびに／あるいは（ｃ）（ｉ）所定のＩＬ２２閾値レベルは、イムノアッセイを使用して測定して、約１５．６ｐｇ／ｍＬである、及び／または、（ｉｉ）所定のＬＣＮ２閾値レベルは、イムノアッセイを使用して測定して、約２１５ｎｇ／ｍＬである、と決定されている。

【００２１】
いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニストまたは抗ＩＬ２３抗体もしくはその抗原結合断片の投与は、抗ＩＬ２３抗体もしくはその抗原結合断片の最初の投与後に、少なくとも１００点のクローン病活動指数（ＣＤＡＩ）応答スコア減少及び／または抗ＩＬ２３抗体もしくはその抗原結合断片の最初の投与後に、１５０点未満への総ＣＤＡＩスコアの減少をもたらす。いくつかの態様では、少なくとも１００点のＣＤＡＩ応答スコア減少、または１５０点未満への総ＣＤＡＩスコアの減少は、ＩＬ２３アンタゴニストまたは抗ＩＬ２３抗体もしくはその抗原結合断片の最初の投与後、１、２、４、８、１２、１６または２４週間以内またはそれ以降に生じる。

【図面の簡単な説明】

【００２２】
【図１】第２４週までの患者内訳を示す。本チャートは、中程度または重度のＣＤを有する患者においてＭＥＤＩ２０７０を評価する第２ａ相試験（ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号：ＮＣＴ０１７１４７２６）にて登録及び無作為化された患者の数及び内訳をまとめる。ｍＩＴＴ、修正治療企図解析（ＩＴＴ解析）（Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｉｎｔｅｎｔ－ｔｏ－Ｔｒｅａｔ）集団、ＰＰ、パープロトコル；ＯＬ、非盲検。
【図２Ａ】ＣＤＡＩ臨床効果、ＣＤＡＩ寛解、及びＣＲ１００により示される、修正治療企図解析（ＩＴＴ解析）集団における第８週での臨床有効性を示す。第８週でのＣＤＡＩ臨床効果率（１５０未満のＣＤＡＩスコアまたはＣＤＡＩスコアにおけるベースラインからの少なくとも１００点の減少として定義される）は、ＭＥＤＩ２０７０群においてプラセボ群と比べて有意に高かった（それぞれ、４９．２％対２６．７％、Ｐ＝０．０１）。ＣＤＡＩ寛解（１５０未満のＣＤＡＩスコアとして定義される）率は、ＭＥＤＩ２０７０で２７．１％及びプラセボで１５．０％であった（Ｐ＝０．１０）。ＣＲ１００率（少なくとも１００点ＣＤＡＩスコア減少として定義される）は、それぞれＭＥＤＩ２０７０及びプラセボ群において４５．８％及び２５．０％であった（Ｐ＝０．０２）。
【図２Ｂ】複合評価項目により示される、修正治療企図解析（ＩＴＴ解析）集団における

８週目での臨床有効性を示す。ＭＥＤＩ２０７０を受けている患者は有意に高い割合で、ＣＤＡＩ効果及びＦＣＰまたはＣＲＰにおけるベースラインに対する５０％減少（Ｐ＜０．００１）、ならびにＣＤＡＩ寛解及びＦＣＰまたはＣＲＰにおけるベースラインに対する５０％減少の複合評価項目を達成した（Ｐ＝０．０２）。ＣＤＡＩ：クローン病活動指数、ＣＩ：信頼区間、ＣＲＰ：Ｃ反応性蛋白、ＦＣＰ：便中カルプロテクチン、ｐ：ｐ値。

【図３Ａ】クローン病活動指数効果率（ベースラインから第２４週まで）により示される、ノンレスポンダー補完を使用した非盲検集団における第２４週までの様々な評価時点での有効性を示す。非盲検期間の試料サイズ：プラセボ／ＭＥＤＩ２０７０群（ｎ＝５２）、ＭＥＤＩ２０７０群（ｎ＝５２）。

【図３Ｂ】クローン病活動指数寛解率（ベースラインから第２４週まで）により示される、ノンレスポンダー補完を使用した非盲検集団における第２４週までの様々な評価時点での有効性を示す。非盲検期間の試料サイズ：プラセボ／ＭＥＤＩ２０７０群（ｎ＝５２）、ＭＥＤＩ２０７０群（ｎ＝５２）。

【図４】ベースラインＩＬ２２レベル毎の経時的なＣＤＡＩ－１００応答を有する患者の割合（％）を示す。ＩＬ２２低：ベースラインＩＬ２２＜１５．６ｐｇ／ｍＬ、ＩＬ２２高：ベースラインＩＬ２２≧１５．６ｐｇ／ｍＬ。ＣＩ：信頼区間。試験集団にわたるＩＬ２２濃度中央値：１５．６ｐｇ／ｍＬ。１１６人の患者が、評価可能なベースラインＩＬ２２値を有した。１５．６ｐｇ／ｍＬ以上のベースライン血清ＩＬ２２レベルを有する患者は、プラセボと比較して第８週で統計学的に有意に増加したＣＤＡＩ－１００応答を有した。

【図５】ベースラインＬＣＮ２レベル毎の経時的なＣＤＡＩ－１００応答を有する患者の割合（％）を示す。ＬＣＮ２低：ベースラインＬＣＮ２＜２１５ｎｇ／ｍＬ、ＬＣＮ２高：ベースラインＬＣＮ２≧２１５ｎｇ／ｍＬ。ＣＩ：信頼区間。試験集団にわたるＬＣＮ２濃度中央値：２１５ｎｇ／ｍＬ。２１５ｎｇ／ｍＬ以上のベースライン血清ＬＣＮ２レベルを有する患者は、プラセボと比較して第８週で統計学的に有意に増加したＣＤＡＩ－１００応答を有した。

【図６－１】図６Ａ～Ｃは、ベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２レベルの関数として第８週でＭＥＤＩ２０７０及びプラセボを用いて処置した被験者間の、（図６Ａ）ＣＤＡＩスコア＜１５０またはＣＤＡＩスコアにおける＞１００の減少）を達成している被験者の割合（％）間の差異、（図６Ｂ）ＣＤＡＩスコアにおいて１００点改善を達成している被験者の割合（％）間の差異、または（図６Ｃ）ＣＤＡＩスコア＜１５０またはＣＤＡＩスコアにおける＞１００の減少を達成している、プラスさらにベースラインＦＣＰまたはＣＲＰと比較してＦＣＰまたはＣＲＰのいずれかで＞５０％減少を達成している被験者の割合（％）間の差異により測定した、プラセボと比較してＭＥＤＩ２０７０を用いて処置した被験者間の差次的臨床応答率を示す。臨床応答率は、ＭＥＤＩ２０７０処置被験者について観察された割合とプラセボを用いて処置された被験者について観察された割合の間のデルタまたは差異として報告する（「応答率差」）。試験集団全体にわたるＩＬ２２またはＬＣＮ２のベースライン値のセットに関して、各分布を１０レベルつまり十分位数へと分割し、それにより１１被分析物カットオフのそれぞれ（図６Ａ～Ｃにて「分位値」と記す）が、試験集団を、総試験集団の１０％少ない群へと漸進的に分類する。例えば、十分位数の４番目（０．４分位値として示す）にて、総試験集団の４０％が特定の被分析物レベル未満であるベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２血清レベルを有し、一方で、総試験集団の６０％が特定の被分析物レベル以上のベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２血清レベルを有した。図６Ａ～Ｃに示すように、漸増的に高くなるレベルのベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２を有するＭＥＤＩ２０７０を用いて処置されたＣＤ患者は、プラセボと比較してより高い臨床応答率を達成し（３つの異なる臨床応答尺度を使用して測定）、これは、ＭＥＤＩ２０７０が、高いベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２血清レベルを有する患者において第８週でより良好な臨床応答を誘導したことを示す。高レベルのＩＬ２２またはＬＣＮ２を有する被験者（例えば、５番目、６番目または７番目の十分位数（０．

５、０．６または０．７分位値）でのＩＬ２２またはＬＣＮ２レベルを有する被験者を含む）は、ＩＬ２２またはＬＣＮ２低被験者（例えば、１番目または２番目の十分位数（０．１または０．２分位値）でのＩＬ２２またはＬＣＮ２レベルを有する被験者を含む）と比較してプラセボからのより大きな臨床応答差異を有した（３つの異なる臨床応答尺度のいずれが使用されたかにかかわらない）。これらの結果は、ＭＥＤＩ２０７０を用いた処置に応答性である患者の特定において、高いまたは上昇したＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２血清レベルの予測値を強調する。図６Ａ～Ｃに記載する十分位数のそれぞれに対応するベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２血清レベルの概要は、実施例４に提供する（表４（ＩＬ２２）または表５（ＬＣＮ２）を参照されたい）。

【図６－２】図６Ａ～Ｃは、ベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２レベルの関数として第８週でＭＥＤＩ２０７０及びプラセボを用いて処置した被験者間の、（図６Ａ）ＣＤＡＩスコア＜１５０またはＣＤＡＩスコアにおける＞１００の減少）を達成している被験者の割合（％）間の差異、（図６Ｂ）ＣＤＡＩスコアにおいて１００点改善を達成している被験者の割合（％）間の差異、または（図６Ｃ）ＣＤＡＩスコア＜１５０またはＣＤＡＩスコアにおける＞１００の減少を達成している、プラスさらにベースラインＦＣＰまたはＣＲＰと比較してＦＣＰまたはＣＲＰのいずれかで＞５０％減少を達成している被験者の割合（％）間の差異により測定した、プラセボと比較してＭＥＤＩ２０７０を用いて処置した被験者間の差次的臨床応答率を示す。臨床応答率は、ＭＥＤＩ２０７０処置被験者について観察された割合とプラセボを用いて処置された被験者について観察された割合の間のデルタまたは差異として報告する（「応答率差」）。試験集団全体にわたるＩＬ２２またはＬＣＮ２のベースライン値のセットに関して、各分布を１０レベルつまり十分位数へと分割し、それにより１１被分析物カットオフのそれぞれ（図６Ａ～Ｃにて「分位値」と記す）が、試験集団を、総試験集団の１０％少ない群へと漸進的に分類する。例えば、十分位数の４番目（０．４分位値として示す）にて、総試験集団の４０％が特定の被分析物レベル未満であるベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２血清レベルを有し、一方で、総試験集団の６０％が特定の被分析物レベル以上のベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２血清レベルを有した。図６Ａ～Ｃに示すように、漸増的に高くなるレベルのベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２を有するＭＥＤＩ２０７０を用いて処置されたＣＤ患者は、プラセボと比較してより高い臨床応答率を達成し（３つの異なる臨床応答尺度を使用して測定）、これは、ＭＥＤＩ２０７０が、高いベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２血清レベルを有する患者において第８週でより良好な臨床応答を誘導したことを示す。高レベルのＩＬ２２またはＬＣＮ２を有する被験者（例えば、５番目、６番目または７番目の十分位数（０．５、０．６または０．７分位値）でのＩＬ２２またはＬＣＮ２レベルを有する被験者を含む）は、ＩＬ２２またはＬＣＮ２低被験者（例えば、１番目または２番目の十分位数（０．１または０．２分位値）でのＩＬ２２またはＬＣＮ２レベルを有する被験者を含む）と比較してプラセボからのより大きな臨床応答差異を有した（３つの異なる臨床応答尺度のいずれが使用されたかにかかわらない）。これらの結果は、ＭＥＤＩ２０７０を用いた処置に応答性である患者の特定において、高いまたは上昇したＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２血清レベルの予測値を強調する。図６Ａ～Ｃに記載する十分位数のそれぞれに対応するベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２血清レベルの概要は、実施例４に提供する（表４（ＩＬ２２）または表５（ＬＣＮ２）を参照されたい）。

【図６－３】図６Ａ～Ｃは、ベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２レベルの関数として第８週でＭＥＤＩ２０７０及びプラセボを用いて処置した被験者間の、（図６Ａ）ＣＤＡＩスコア＜１５０またはＣＤＡＩスコアにおける＞１００の減少）を達成している被験者の割合（％）間の差異、（図６Ｂ）ＣＤＡＩスコアにおいて１００点改善を達成している被験者の割合（％）間の差異、または（図６Ｃ）ＣＤＡＩスコア＜１５０またはＣＤＡＩスコアにおける＞１００の減少を達成している、プラスさらにベースラインＦＣＰまたはＣＲＰと比較してＦＣＰまたはＣＲＰのいずれかで＞５０％減少を達成している被験者の割合（％）間の差異により測定した、プラセボと比較してＭＥＤＩ２０７０を用いて処置した被験者間の差次的臨床応答率を示す。臨床応答率は、ＭＥＤＩ２０７０処置被験者につ

いて観察された割合とプラセボを用いて処置された被験者について観察された割合の間のデルタまたは差異として報告する（「応答率差」）。試験集団全体にわたるＩＬ２２またはＬＣＮ２のベースライン値のセットに関して、各分布を１０レベルつまり十分位数へと分割し、それにより１１被分析物カットオフのそれぞれ（図６Ａ～Ｃにて「分位値」と記す）が、試験集団を、総試験集団の１０％少ない群へと漸進的に分類する。例えば、十分位数の４番目（０．４分位値として示す）にて、総試験集団の４０％が特定の被分析物レベル未満であるベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２血清レベルを有し、一方で、総試験集団の６０％が特定の被分析物レベル以上のベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２血清レベルを有した。図６Ａ～Ｃに示すように、漸増的に高くなるレベルのベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２を有するＭＥＤＩ２０７０を用いて処置されたＣＤ患者は、プラセボと比較してより高い臨床応答率を達成し（３つの異なる臨床応答尺度を使用して測定）、これは、ＭＥＤＩ２０７０が、高いベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２血清レベルを有する患者において第８週でより良好な臨床応答を誘導したことを示す。高レベルのＩＬ２２またはＬＣＮ２を有する被験者（例えば、５番目、６番目または７番目の十分位数（０．５、０．６または０．７分位値）でのＩＬ２２またはＬＣＮ２レベルを有する被験者を含む）は、ＩＬ２２またはＬＣＮ２低被験者（例えば、１番目または２番目の十分位数（０．１または０．２分位値）でのＩＬ２２またはＬＣＮ２レベルを有する被験者を含む）と比較してプラセボからのより大きな臨床応答差異を有した（３つの異なる臨床応答尺度のいずれが使用されたかにかかわらない）。これらの結果は、ＭＥＤＩ２０７０を用いた処置に応答性である患者の特定において、高いまたは上昇したＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２血清レベルの予測値を強調する。図６Ａ～Ｃに記載する十分位数のそれぞれに対応するベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２血清レベルの概要は、実施例４に提供する（表４（ＩＬ２２）または表５（ＬＣＮ２）を参照されたい）。

【図７】ＭＥＤＩ２０７０及びプラセボ群の血清ＩＬ２２レベルにおけるベースラインからの減少率（％）を示す。エラーバーは、中央値絶対偏差（ＭＡＤ）を表す。プラセボを用いた処置と比較して、ＭＥＤＩ２０７０を用いた処置は、第８週までの血清ＩＬ－２２レベルにおける有意に大きな低下と関連した。「Ｎ」は、第０週での被験者の数に対応する。

【図８】図示するように様々な分子を４～１０週間にわたって投与して処置された患者に関する差次的臨床応答率（処置及びプラセボ間のＣＤＡＩ－１００応答を達成した被験者の割合（％）における差異として定義する（「プラセボに対するＣＤＡＩ応答デルタ」））（ｙ軸）及び差次的臨床寛解率（処置及びプラセボ間の１５０点を下回る総ＣＤＡＩスコアを達成した被験者の割合（％）における差異として定義する（「プラセボに対するＣＤＡＩ寛解デルタ」））（ｘ軸）を比較する。ベースラインＣＲＰ≧５ｍｇ／Ｌ（ｎ＝８５）、ベースラインＩＬ－２２≧１１．３ｐｇ／ｍＬ（ｎ＝８１）、ベースラインＩＬ－２２≧１５．６ｐｇ／ｍＬ（ｎ＝５８）、またはベースラインＩＬ－２２≧１１．３ｐｇ／ｍＬ＋ＣＲＰ≧５ｍｇ／Ｌ（ｎ＝６２）（実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定）を有した８週間にわたってＭＥＤＩ２０７０を用いて処置された患者は、増加したＣＤＡＩ－１００応答率及び／またはＣＤＡＩ寛解率を有した。ベースラインＣＲＰ≧５ｍｇ／Ｌ、ベースラインＩＬ－２２≧１１．３ｐｇ／ｍＬ、ベースラインＩＬ－２２≧１５．６ｐｇ／ｍＬ、またはベースラインＩＬ－２２≧１１．３ｐｇ／ｍＬ＋ＣＲＰ≧５ｍｇ／Ｌ（実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定）を有した８週間にわたってＭＥＤＩ２０７０を用いて処置された患者のＣＤＡＩ－１００応答率及びＣＤＡＩ寛解率は両方とも、ＣＤ患者を処置するための現在承認されているまたは開発中である他の分子に関して報告されたＣＤＡＩ－１００応答率及び／またはＣＤＡＩ寛解率よりも大きかった。この他の分子には、ウステキヌマブ（Ｓａｎｄｂｏｒｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ．２０１２　Ｏｃｔ　１８；３６７（１６）：１５１９－２８の図１に報告される６週間または８週間の６ｍｇ／ｋｇ用量を用いた処置後．）；ベドリズマブ（Ｓａｎｄｓ　ｅｔ．ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ．２０１４　Ｓｅｐ；１４７（３）：６１８－６２７の図３に報告される６週間または１０週間の処

置後）；またはアダリムマブ（Ｓａｎｄｂｏｒｎ　ｅｔ．ａｌ，Ａｎｎ　Ｉｎｔｅｒｎ　Ｍｅｄ．２００７；１４６：８２９－８３８に報告されるインフリキシマブに対して二次的な失敗である患者における４週間の処置後）が含まれる。第２ａ相試験におけるＭＥＤＩ２０７０を用いて処置した全患者に関する全体的な臨床応答及び臨床寛解率は、バイオマーカー状態にかかわらず（ｍＩＴＴ（ｎ＝１１９））、現在承認されているまたは開発中である他の分子の応答率と同様であった。ｍＩＴＴ、修正治療企図解析（ＩＴＴ解析）集団。表６は、図８にプロットしたＭＥＤＩ２０７０処置下位群のそれぞれに関するＣＤＡＩ－１００応答率差及びＣＤＡＩ寛解率差をまとめる。

【発明を実施するための形態】

【００２３】

本開示は、インターロイキン２３（ＩＬ２３）媒介疾患に罹患しており、例えば、ＩＬ１２及びＩＬ２３のｐ４０サブユニット（例えば、ウステキヌマブにより標的とされる）、またはＩＬ２３のｐ１９サブユニット（例えば、チルドラキヌマブ、グセルクマブ、ＭＥＤＩ２０７０、ＢＩ－６５５０６６、及びＬＹ－３０７４８２８により標的とされる）を標的とするＩＬ２３アンタゴニストを用いて処置される患者における臨床転帰を予測するための、バイオマーカーとしての１つまたは複数のＩＬ２３経路タンパク質（インターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／またはリポカリン－２（ＬＣＮ２）を含むがこれらに限定されない）の使用に関する。

【００２４】

本明細書に開示の方法に従ってバイオマーカーとして使用することができるＩＬ２３経路における１つまたは複数の遺伝子またはタンパク質には、例えば、インターロイキン－２２（ＩＬ２２）、リポカリン－２（ＬＣＮ２）、ケモカイン（ＣＣモチーフ）リガンド２０（ＣＣＬ２０、ＭＩＰ－３α）、ＩＬ２３Ｒ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ６、ＩＬ２１、ＴＮＦ、ＣＣＲ６、ＣＣＬ２２、ＩＬ１Ｒ１、ＩＦＮガンマ、Ｓ１００カルシウム結合タンパク質Ａ１２（Ｓ１００Ａ１２）、ディフェンシンＢ２（ＤＥＦＢ－２、ＤＥＦＢ－４）、インターロイキン－１ベータ（ＩＬ１β）、セリン（またはシステイン）プロテイナーゼ阻害剤メンバー３（ＳＥＲＰＩＮＢ３）、ペプチダーゼ阻害剤３（ＰＩ３）／エラフィン、ヒトカテリシジン（ＬＬ３７）、レチノイド関連オーファン受容体－γ（ＲＯＲγ及びＲＯＲγＴ）、インターロイキン－２６（ＩＬ２６）、ソライアシン（ｐｓｏｒｉａｓｉｎ）（Ｓ１００Ａ７）、ディフェンシンベータ１０３Ｂ（ＤＥＦＢ１０３Ｂ）、またはＧＭ－ＣＳＦが含まれる。Ｈａｉｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８０：１９１３－１９２０（２００８）；Ｎａｋａｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ　Ｂｉｏｌ．８１：１２５８－１２６８（２００７）；Ｇｕｔｔｍａｎ－Ｙａｓｓｋｙ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８１（１０）：７４２０－７４２７（２００８）；Ｅｌ－Ｂｅｈｉ　Ｎａｔｕｒｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．１２：５６８－７５（２０１１）、Ｗｉｌｓｏｎ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　８：９５０－７（２００７）を参照されたく、この全ては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００２５】

本開示は、例えば、ＩＬ２３媒介疾患を処置、予防及び／もしくは改善する、臨床転帰を予測する、処置のために患者を選択する、またはＩＬ２３が媒介する特定の疾患もしくは障害に罹患している患者の集団を、１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上のＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２を含む、の発現レベルを決定することに基づいて階層化するための方法を提供する。従って、一態様では、本開示は、適切な一連の処置を決定するためにＩＬ２３媒介疾患を有する被験者から得た試料中の１つまたは複数のＩＬ２３経路バイオマーカーの発現レベル（例えば、ＩＬ２２のレベル、ＬＣＮ２のレベル、またはそれらの組み合わせ）を決定することを含む方法を提供する。

【００２６】

ＣＤは、最も一般的には遠位回腸及び結腸に影響を及ぼし、胃腸（ＧＩ）管のいずれの部分にも生じ得る、原因不明の慢性貫壁性炎症疾患である。ＣＤを有する患者は、腸粘膜に直接的または付随的損傷を引き起こす制御されない炎症を有する。現在の主要な仮説は

、遺伝的に素因がある個体において、この炎症が、腸バリア機能の障害による炎症性刺激の持続、または調節不全の炎症性応答のいずれかから生じる可能性があるというものである（Ｓａｎｄｂｏｒｎ ｅｔ ａｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１３５：１１３０－４１（２００８）；Ｒｕｔｇｅｅｒｔｓ ｅｔ ａｌ．Ａｌｉｍｅｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｈｅｒ．１７（１２）：１４３５－５０（２００３））。ＣＤは最も一般的には１５歳から３５歳の間で生じるが、どの年齢の患者も罹患する可能性がある。

【００２７】

一般に使用される医薬治療には、アミノサリチル酸、（スルファサラジン及びメサラミンを含む）、全身性コルチコステロイド、免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン及びメトトレキサート）；抗菌剤；及び生物学的薬剤、例えば、アダリムマブ／ＨＵＭＩＲＡ（登録商標）（Ａｂｂｏｔｔ ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，ＩＬ）（配列番号２１、２２）、インフリキシマブ／Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標）（Ｊａｎｓｓｅｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｉｎｃ）、セルトリズマブ／Ｃｉｍｚｉａ（登録商標）（ＵＣＢ，Ｉｎｃ，Ｓｍｙｒｎａ，ＧＡ）（配列番号２３、２４）、ベドリズマブ／ＥＮＴＹＶＩＯ（登録商標）（Ｔａｋｅｄａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ａｍｅｒｉｃａ，Ｉｎｃ．，Ｄｅｅｒｆｉｅｌｄ，ＩＬ）、及びナタリズマブ／Ｔｙｓａｂｒｉ（商標）（Ｂｉｏｇｅｎ Ｉｄｅｃ Ｉｎｃ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）が含まれる。高度に不均一な疾患であり、患者がある特定の治療法に好ましく応答し得るか否かの予測が困難である。

【００２８】

本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、単独での、または例えば、ＣＲＰ及び／もしくはＦＣＰを含む上昇したもしくは高いレベルの臨床バイオマーカーと組み合わせた、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の発現範囲及び／または閾値レベル）を使用して、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片を含む）を用いた処置に好適であるＣＤなどのＩＬ２３媒介疾患を有する被験者の集団を階層化する及び／または特定することができる。各階層内で、本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカーを、例として、例えば、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体）を用いて患者を診断する、患者を処置する；例えば、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体）を用いた処置のために患者を選択するまたは選択しない；例えば、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体）を用いるある特定の処置を選択する；一時的または永続的に処置を保留するもしくは改変する；患者の予後を決定する；または処置の効果をモニタリングするために使用することができ、ここでこれらの方法は、例えば、単独で、または他のバイオマーカーと組み合わせた、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の発現範囲及び／または閾値レベルを決定することを含む。

【００２９】

いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ＩＬ２３のｐ１９サブユニット（配列番号１３）、ＩＬ２３のｐ４０サブユニット（配列番号１４）、または両方に特異的に結合することができる抗ＩＬ２３抗体である。いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ＩＬ２３のｐ１９サブユニット（配列番号１３）、ＩＬ２３のｐ４０サブユニット（配列番号１４）、または両方への結合に関して、ＭＥＤＩ２０７０または当該分野で公知の別の抗ＩＬ２３抗体と競合することができる、抗ＩＬ２３抗体または他の分子（例えば、小分子、アプタマー、足場分子等）である。

【００３０】

いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の重鎖（ＨＣ）（配列番号１５）及び／もしくは軽鎖（配列番号１６）、またはその抗原結合断片、変異体、もしくは誘導体を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の可変領域（ＶＨ）（配列番号５）及び／または軽鎖可変領域（ＶＬ）（配列番号６）を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の相補性決定領域（配列番号３１～３６）の少な

くとも１つを含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４３の配列を含むＶＨ領域及び／または配列番号４４の配列を含むＶＬ領域、またはその抗原結合断片、変異体、もしくは誘導体を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４５～４７（配列番号４３のＶＨのＣＤＲ）及び／または配列番号４８～５０（配列番号４４のＶＬのＣＤＲ）の相補性決定領域の少なくとも１つを含む。

【００３１】

他の態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ウステキヌマブもしくはブリアキヌマブ（ＩＬ２３のｐ４０サブユニットを標的とする）、グセルクマブ、チルドラキズマブ、ＢＩ－６５５０６６もしくはＬＹ－３０７４８２８（ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする）、その抗原結合断片、またはそれらの組み合わせから選択される抗ＩＬ２３抗体である。他の態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ウステキヌマブもしくはブリアキヌマブ（ＩＬ２３のｐ４０サブユニットを標的とする）、グセルクマブ、チルドラキズマブ、ＢＩ－６５５０６６もしくはＬＹ－３０７４８２８（ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする）、その抗原結合断片、またはそれらの組み合わせとＩＬ２３への結合に関して競合する分子である。

【００３２】

本明細書に開示の方法は、ＩＬ２３結合抗体に対してのみ適用可能であるわけではない。本明細書に開示の方法は、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットの任意の阻害剤に対して適用可能であり、それには、例えば、抗体及びその抗原結合断片、アプタマー、足場分子、小分子、可溶性ＩＬ２３受容体等が含まれる。

【００３３】

本開示をより容易に理解できるようにするため、ある特定の用語を最初に定義する。追加の定義は、発明を実施するための形態の全体にわたって示す。

Ｉ．定義

本明細書に提供される見出しは、本開示の様々な態様（１つまたは複数）を限定するものではなく、それらの態様は、本明細書を全体として参照することによって得ることができる。従って、直後に定義される用語は、本明細書を全体として参照することにより、より完全に定義される。

【００３４】

本明細書及び添付の特許請求の範囲では、単数形「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は、文脈が別様に明確に示さない限り、複数の指示対象を含む。「ａ」（または「ａｎ」）という用語、ならびに「１つまたは複数」及び「少なくとも１つ」という用語は、本明細書では互換可能に使用することができる。

【００３５】

さらには、「及び／または」は、本明細書で使用される場合、２つの指定される特徴または構成要素の各々の、他方を伴うまたは伴わない具体的な開示として解釈されたい。ゆえに、「及び／または」という用語は、本明細書で「Ａ及び／またはＢ」などの表現で用いられるとき、「Ａ及びＢ」、「ＡまたはＢ」、「Ａ」（単独）、及び「Ｂ」（単独）を含むことが意図される。同様に、「及び／または」という用語は、「Ａ、Ｂ、及び／またはＣ」などの表現で用いられるとき、以下の態様の各々を包含することが意図される：Ａ、Ｂ、及びＣ；Ａ、Ｂ、またはＣ；ＡまたはＣ；ＡまたはＢ；ＢまたはＣ；Ａ及びＣ；Ａ及びＢ；Ｂ及びＣ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）；及びＣ（単独）。

【００３６】

本明細書において態様が「を含む」という表現を用いて記載される場合はいずれも、「からなる」及び／または「から本質的になる」の用語で記載される他の点では類似の態様も提供される。

【００３７】

「約」という用語は、本明細書及び特許請求の範囲全体を通して数値に関連して使用されるとき、当業者が精通し許容できる精度の区間を示す。一般に、そのような精度の区間

は、±１５％である。

【００３８】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、本開示が関連する技術分野の当業者が一般に理解するものと同じ意味を有する。例えば、Ｃｏｎｃｉｓｅ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｂｉｏｍｅｄｉｃｉｎｅ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｕｏ，Ｐｅｉ－Ｓｈｏｗ，２ｎｄ ｅｄ．，２００２，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ；Ｔｈｅ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，３ｒｄ ｅｄ．，１９９９，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ；及びＯｘｆｏｒｄ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ Ｏｆ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｒｅｖｉｓｅｄ，２０００，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓが、本開示で使用される用語の多くの一般的な辞書を当業者に提供する。

【００３９】

単位、接頭辞、及び記号は、それらの国際単位系（ＳＩ）で認められている形式で示される。

数値範囲は、その範囲を定義する数を含む。値の範囲が示される場合、その範囲の示される上限及び下限間のそれぞれの介在整数値、及びその分数も、かかる値間の各部分範囲と共に、具体的に開示されることが理解されたい。任意の範囲の上限及び下限は、独立して範囲に含まれるかまたは範囲から除外されることが可能であり、上下限のどちらか一方または両方が含まれるまたはどちらも含まれない各範囲も本発明に包含される。値が明記的に記される場合、記された値とほぼ同じ数量（ｑｕａｎｔｉｔｙ）または量（ａｍｏｕｎｔ）である値もまた本発明の範囲内にあることが理解されたい。組み合わせが開示されている場合、その組み合わせの要素の各サブコンビネーションも具体的に開示され、本発明の範囲内である。逆に、異なる要素または要素群が個々に開示される場合、それらの組み合わせも開示される。本発明の任意の要素が複数の代替物を有するものとして開示される場合、各代替物が単独でまたは他の代替物との任意の組み合わせから除外される本発明の例もここに開示される。本発明の１つ以上の要素はそのような除外を有することができ、そのような除外を有する要素の全ての組み合わせがここに開示される。

【００４０】

アミノ酸は、本明細書において、その一般に知られている三文字記号によるか、またはＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ生化学命名委員会（Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎ）が推奨する一文字記号のいずれかにより言及される。別段の指示がない限り、アミノ酸配列は、アミノからカルボキシの方向で左から右へ記載される。

【００４１】

ヌクレオチドは、その一般に受け入れられている一文字コードにより言及される。別段の指示がない限り、核酸は、５’から３’の方向で左から右へ記載される。ヌクレオチドは、本明細書において、ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ生化学命名委員会が推奨するその一般に知られている一文字記号により言及される。従って、Ａはアデニンを表し、Ｃはシトシンを表し、Ｇはグアニンを表し、Ｔはチミンを表し、Ｕはウラシルを表す。

【００４２】

「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」、「核酸」及び「核酸分子」ならびに「遺伝子」という用語は、本明細書で互換可能に使用されて、任意の長さのヌクレオチドのポリマー、及びリボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、その類似体、またはその混合物を指す。

【００４３】

「ＤＮＡ配列」という表現は、連続する核酸配列を指す。この配列は、一本鎖または二本鎖、ＤＮＡまたはＲＮＡのいずれかであることができるが、二本鎖ＤＮＡ配列が好ましい。配列は、６～２０ヌクレオチド長さのオリゴヌクレオチドから、数千または数十万の塩基対の完全長ゲノム配列であることができる。

【００４４】
「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書で互換可能に使用されて、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指す。ポリマーは線状または分枝状であることができ、それは修飾アミノ酸を含むことができ、非アミノ酸によって分断されることができる。これらの用語はまた、天然でまたは介入によって修飾されているアミノ酸ポリマーも包含し、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または任意の他の操作または修飾、例えば標識成分とのコンジュゲーションである。例えば、アミノ酸の１つまたは複数の類似体（例えば、非天然アミノ酸、例えば、ホモシステイン、オルニチン、ｐ－アセチルフェニルアラニン、Ｄ－アミノ酸、及びクレアチンを含む）、ならびに当該分野で公知の他の修飾を含有するポリペプチドも本定義内に含まれる。
【００４５】
「単離された」ポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、天然には見いだされない形態であるポリペプチド、ポリヌクレオチド、または組成物である。単離されたポリペプチド、ポリヌクレオチド、または組成物は、もはや天然に見いだされる形態ではない程度まで精製されているものを含む。いくつかの態様では、単離されているポリペプチド、ポリヌクレオチド、または組成物は、実質的に純粋である。
【００４６】
「アミノ酸置換」という用語は、親配列に存在するアミノ酸残基を別のアミノ酸残基で置き換えることを指す。アミノ酸は、親配列において、例えば、当該分野で公知の化学的ペプチド合成を介するかまたは組換え方法を通して置換することができる。従って、「Ｘ位での置換」または「Ｘ位での置換」に対する言及は、Ｘ位に存在するアミノ酸の代替のアミノ酸残基を用いた置換を指す。いくつかの態様では、置換パターンは、スキーマＡＸＹに従って記載することができ、ここでＡは、Ｘ位に天然に存在するアミノ酸に対応する一文字コードであり、Ｙは置換するアミノ酸残基である。他の態様では、置換パターンは、スキーマＸＹに従って記載することができ、ここでＹは、Ｘ位に天然に存在するアミノ酸を置換するアミノ酸残基に対応する一文字コードである。
【００４７】
「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、同様の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられるものである。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当該分野において定義されており、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、ベータ分枝側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が含まれる。ゆえに、ポリペプチド内のアミノ酸が同じ側鎖ファミリーからの別のアミノ酸で置き換えられる場合、この置換は保存的であるとみなされる。別の態様では、一続きのアミノ酸を、側鎖ファミリーメンバーの順番及び／または組成が異なる構造的に類似する一続きによって保存的に置き換えることができる。
【００４８】
非保存的置換は、（ｉ）電気陽性側鎖を有する残基（例えば、ＡｒｇまたはＨｉｓもしくはＬｙｓ）が電気陰性残基（例えば、ＧｌｕもしくはＡｓｐ）に代えて、もしくはそれによって置換されているか、（ｉｉ）親水性残基（例えば、ＳｅｒもしくはＴｈｒ）が疎水性残基（例えば、Ａｌａ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、ＰｈｅもしくはＶａｌ）に代えて、もしくはそれによって置換されているか、（ｉｉｉ）システインもしくはプロリンが任意の他の残基に代えて、もしくはそれによって置換されているか、または（ｉｖ）かさ高い疎水性もしくは芳香族側鎖を有する残基（例えば、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＩｌｅもしくはＴｒｐ）がより小さい側鎖を有するもの（例えば、Ａｌａ、Ｓｅｒ）もしくは側鎖を有しないもの（例えば、Ｇｌｙ）に代えて、もしくはそれによって置換されているものを含む。

【００４９】
他の置換は当業者により容易に特定することができる。例えば、アミノ酸アラニンについて、置換は、Ｄ－アラニン、グリシン、ベーター－アラニン、Ｌ－システイン及びＤ－システインのいずれか１つから選ぶことができる。リジンについて、置換は、Ｄ－リジン、アルギニン、Ｄ－アルギニン、ホモ－アルギニン、メチオニン、Ｄ－メチオニン、オルニチン、またはＤ－オルニチンのいずれか１つであることができる。概して、単離ポリペプチドの特性における変化を誘発すると予想することができる機能的に重要な領域の置換は、（ｉ）極性残基、例えば、セリンもしくはトレオニンが、疎水性残基、例えば、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、もしくはアラニンに代えて（もしくはそれによって）置換されるか、（ｉｉ）システイン残基が、任意の他の残基に代えて（もしくはそれによって）置換されるか、（ｉｉｉ）電気陽性側鎖を有する残基、例えば、リジン、アルギニンもしくはヒスチジンが、電気陰性側鎖を有する残基、例えば、グルタミン酸もしくはアスパラギン酸に代えて（もしくはそれによって）置換されるか、または（ｉｖ）かさ高い側鎖を有する残基、例えば、フェニルアラニンが、かかる側鎖を有しないもの、例えばグリシンに代えて（もしくはそれによって）置換されるものである。前述の非保存的置換のうちの１つがタンパク質の機能的特性を変化させ得る尤度は、タンパク質の機能的に重要な領域に関する置換の位置にも相関し、一部の非保存的置換は、従って生物学的特性に対する効果をほとんどまたは全く有しない場合がある。
【００５０】
「アミノ酸挿入」という用語は、親配列に存在する２つのアミノ酸残基の間に新規アミノ酸残基を導入することを指す。アミノ酸は、例えば、当該分野で公知の化学的ペプチド合成を介して、または組換え方法を通して親配列に挿入することができる。従って、本明細書で用いるとき、Ｘ及びＹがアミノ酸位置に対応する「Ｘ位とＹ位との間での挿入」という表現は、Ｘ位とＹ位との間のアミノ酸の挿入を指し、さらにＸ位及びＹ位のアミノ酸をコードするコドン間のアミノ酸をコードするコドンの核酸配列における挿入も指すす。
【００５１】
２つのポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列間の「パーセント配列同一性」という用語は、２つの配列の最適なアラインメントのために導入しなければならない付加または欠失（すなわち、ギャップ）を考慮した、比較ウィンドウにわたって配列が共有する同一の合致位置の数を指す。合致位置は、標的配列と参照配列との両方に同一のヌクレオチドまたはアミノ酸が存在する任意の位置である。標的配列内に存在するギャップは計数されず、それは、ギャップがヌクレオチドまたはアミノ酸ではないためである。同様に、参照配列内に存在するギャップは計数されず、それは、参照配列からのヌクレオチドまたはアミノ酸ではなく標的配列ヌクレオチドまたはアミノ酸が計数されるためである。
【００５２】
配列同一性の割合（％）は、両配列において同一のアミノ酸残基または核酸塩基が生じる位置の数を決定して、合致位置の数を求め、合致位置の数を比較ウィンドウ内の位置の総数で除し、その結果に１００を乗じて配列同一性の割合（％）を求めることにより算出される。２つの配列間の配列の比較及びパーセント配列同一性の決定は、オンライン使用及びダウンロードの両方で容易に利用可能なソフトウェアを使用して達成することができる。好適なソフトウェアプログラムが、様々な供給元から、タンパク質配列及びヌクレオチド配列の両方のアラインメントのために利用可能である。パーセント配列同一性を決定するための１つの好適なプログラムは、米国政府の国立バイオテクノロジー情報センター（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）のＢＬＡＳＴウェブサイト（ｂｌａｓｔ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ）から入手可能なＢＬＡＳＴプログラムスイートの一部であるｂｌ２ｓｅｑである。Ｂｌ２ｓｅｑは、ＢＬＡＳＴＮまたはＢＬＡＳＴＰのいずれかのアルゴリズムを使用して２つの配列間の比較を行う。ＢＬＡＳＴＮは核酸配列の比較に用いられ、一方でＢＬＡＳＴＰはアミノ酸配列の比較に用いられる。他の好適なプログラムは、例えば、ＥＭＢＯＳＳバイオインフォマティクスプログラムスイートの一部であって、さらに欧州バイオイン

フォマティクス研究所（ＥＢＩ）からｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／Ｔｏｏｌｓ／ｐｓａにて入手可能な、ニードル（Ｎｅｅｄｌｅ）、ストレッチャー（Ｓｔｒｅｔｃｈｅｒ）、ウォーター（Ｗａｔｅｒ）、またはマッチャー（Ｍａｔｃｈｅｒ）である。

【００５３】

ポリヌクレオチドまたはポリペプチド参照配列と整合する単一ポリヌクレオチドまたはポリペプチド標的配列内の異なる領域は、各々が独自のパーセント配列同一性を有することができる。パーセント配列同一性の値は小数第２位で四捨五入されることに留意されたい。例えば、８０．１１、８０．１２、８０．１３、及び８０．１４は８０．１に切り捨てられ、一方で８０．１５、８０．１６、８０．１７、８０．１８、及び８０．１９は８０．２に切り上げられる。また、長さの値は常に整数であるだろうことにも留意されたい。

【００５４】

ある特定の態様では、第一のアミノ酸配列の第二の配列アミノ酸に対するパーセンテージ同一性「Ｘ」は、１００×（Ｙ／Ｚ）として計算され、式中、Ｙは、第一及び第二の配列のアラインメントにおいて（目視検査、または特定の配列アラインメントプログラムによってアラインメントしたとき）同一の合致としてスコア化されるアミノ酸残基の数であり、Ｚは、第二の配列の残基の総数である。第一の配列の長さが第二の配列より長い場合、第一の配列の第二の配列に対するパーセント同一性は、第二の配列の第一の配列に対するパーセント同一性より高くなるだろう。

【００５５】

当業者は、パーセント配列同一性を計算するための配列アラインメントの生成が一次配列データによってのみ駆動される二値の配列間比較に限定されないことを理解するであろう。配列アラインメントは多重配列アラインメントから得ることができる。多重配列アラインメントの生成に好適な１つのプログラムは、ｗｗｗ．ｃｌｕｓｔａｌ．ｏｒｇから入手可能なＣｌｕｓｔａｌＷ２である。別の好適なプログラムは、ｗｗｗ．ｄｒｉｖｅ５．ｃｏｍ／ｍｕｓｃｌｅ／から入手可能なＭＵＳＣＬＥである。ＣｌｕｓｔａｌＷ２及びＭＵＳＣＬＥは、あるいは例えばＥＢＩから入手可能である。

【００５６】

また、配列データを、構造データ（例えば、結晶学的タンパク質構造）、機能データ（例えば、突然変異の位置）、または系統学的データなどの異種ソースからのデータと統合することによって配列アラインメントを生成することができることも理解されるだろう。異種データを統合して多重配列アラインメントを生成する好適なプログラムは、ｗｗｗ．ｔｃｏｆｆｅｅ．ｏｒｇで入手可能であるか、あるいは例えばＥＢＩから入手可能なＴ－Ｃｏｆｆｅｅである。また、パーセント配列同一性の計算に用いる最終的なアラインメントは自動的にまたは手動でキュレーションすることができることも理解されるだろう。

【００５７】

本明細書で用いるとき、「抗体」という用語は、Ｂ細胞により産生される典型的な抗体の文脈において、少なくとも重鎖の可変ドメイン（ＶＨ）及び軽鎖の可変ドメイン（ＶＬ）を含む、抗原、例えば、ＩＬ２３に結合することができる抗体の少なくとも最小部分を表す。脊椎系における基本的な抗体構造は、比較的よく理解されている。例えば、Ｈａｒｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２ｎｄ ｅｄ．１９８８）を参照されたい。

【００５８】

抗体またはその抗原結合断片、変異体もしくは誘導体は、ポリクローナル、モノクローナル、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体、一本鎖抗体、エピトープ結合断片、例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’及びＦ（ａｂ’）２、Ｆｄ、Ｆｖｓ、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、一本鎖抗体、ジスルフィド結合Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、ＶＬまたはＶＨドメインのいずれかを含む断片、Ｆａｂ発現ライブラリーにより産生される断片を含むがこれらに限定されない。ＳｃＦｖ分子は、当該分野で公知であり、例えば、米国特許第５，８９２，０１９号において記

載されている。本開示により包含される免疫グロブリンまたは抗体分子は、任意のタイプ（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、及びＩｇＹ）、クラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１及びＩｇＡ２）またはサブクラスの免疫グロブリン分子であることができる。

【００５９】

ゆえに、「抗体」という用語のこの定義を鑑みる場合、抗体、例えば、抗ＩＬ２３抗体ＭＥＤＩ２０７０に対する言及は、ＭＥＤＩ２０７０抗体ならびにさらにその抗原結合断片、変異体、及び誘導体を指す。いくつかの態様では、抗体は、ＩＬ２３のｐ１９サブユニット（配列番号１３）、ＩＬ２３のｐ４０サブユニット（配列番号１４）、または両方に特異的に結合することができる抗ＩＬ２３抗体である。

【００６０】

いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の重鎖（ＨＣ）（配列番号１５）及び／もしくは軽鎖（配列番号１６）、またはその抗原結合断片、変異体、もしくは誘導体を含む、からなる、またはから本質的になる。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の重鎖可変領域（ＶＨ）（配列番号５）及び／または軽鎖可変領域（ＶＬ）（配列番号６）を含む、からなる、またはから本質的になる。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の相補性決定領域（配列番号３１～３６）の少なくとも１つを含む、例えば、それはＭＥＤＩ２０７０の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの相補性決定領域を含む。

【００６１】

いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４３の配列を含む、からなる、もしくはから本質的になるＶＨ領域及び／または配列番号４４の配列を含む、からなる、もしくはから本質的になるＶＬ領域、またはその抗原結合断片、変異体、もしくは誘導体を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４５～４７（配列番号４３のＶＨのＣＤＲ）及び／または配列番号４８～５０（配列番号４４のＶＬのＣＤＲ）の相補性決定領域の少なくとも１つを含む。米国特許第８，７２２，０３３号を参照されたく、これはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００６２】

他の態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ウステキヌマブもしくはブリアキヌマブ（ＩＬ２３のｐ４０サブユニットを標的とする）、グセルクマブ、チルドラキズマブ、ＢＩ－６５５０６６もしくはＬＹ－３０７４８２８（ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする）、その抗原結合断片、またはそれらの組み合わせから選択される抗ＩＬ２３抗体である。他の態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ウステキヌマブもしくはブリアキヌマブ（ＩＬ２３のｐ４０サブユニットを標的とする）、グセルクマブ、チルドラキズマブ、ＢＩ－６５５０６６もしくはＬＹ－３０７４８２８（ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする）、その抗原結合断片、またはそれらの組み合わせと、ＩＬ２３への結合に関して競合する分子である。

【００６３】

いくつかの態様では、抗体は、天然に存在する抗体、例えば、哺乳動物から単離及び／もしくは精製された抗体、または哺乳動物細胞から生成されたハイブリドーマにより産生される抗体である。いくつかの態様では、抗体は、遺伝子操作された抗体、例えば、ヒト化抗体、キメラ抗体、ＣＤＲグラフト抗体、ヒューマニア化抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、等である。遺伝子工学技術は、完全ヒト抗体を非ヒト源において作成する能力も提供する。いくつかの態様では、抗体は、ファージディスプレーを使用して生成される。

【００６４】

いくつかの態様では、抗体は、ポリマー形態、オリゴマー形態、または多量体形態である。抗体が２以上の別個の抗原結合領域断片を含むある特定の態様では、抗体は、抗体が

認識し結合する別個のエピトープの数に応じて、二重特異性、三重特異性、もしくは多重特異性、または二価、三価もしくは多価であるとみなされる。

【００６５】

いくつかの態様では、結合剤は、先行段落の任意の抗体の抗原結合断片である。抗原結合断片（本明細書で「抗原結合部分」とも称される）は、本明細書に記載の抗体のいずれかの抗原結合断片であってよい。抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｄ、Ｆｖ、ｄｓＦｖ、ジスルフィド結合Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦＶ）、軽鎖または重鎖可変ドメインのいずれかを含む断片、一本鎖抗体、ダイアボディ、トリアボディ、ビス－ｓｃＦｖ、Ｆａｂ発現ライブラリーにより発現される断片、ドメイン抗体、ＶｈＨドメイン、Ｖ－ＮＡＲドメイン、ＶＨドメイン、ＶＬドメイン、等を含むがこれらに限定されない、少なくとも１つの抗原結合部位を有する、抗体の任意の部分であることができる。

【００６６】

典型的な抗体は、ジスルフィド結合により相互接続した少なくとも２つの重（Ｈ）鎖及び２つの軽（Ｌ）鎖を含む。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書では、ＶＨ、ＶＨ領域、またはＶＨドメインと略される）及び重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、３つまたは４つの定常ドメイン、ＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３、及びＣＨ４から構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書では、ＶＬ、ＶＬ領域、またはＶＬドメインと略される）及び軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、１つのドメイン、ＣＬから構成される。

【００６７】

ＶＨ及びＶＬ領域は、フレームワーク領域（ＦＷ）と呼ばれるより保存的な領域に点在する相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる超可変の領域へとさらに細分化することができる。各ＶＨ及びＶＬは、アミノ末端からカルボキシ末端へと以下の順番で配置された３つのＣＤＲ及び４つのＦＷから構成される：ＦＷ１、ＣＤＲ１、ＦＷ２、ＣＤＲ２、ＦＷ３、ＣＤＲ３、ＦＷ４。フレームワーク領域は、それらのそれぞれのＶＨ及びＶＬ領域に従って命名することができる。ゆえに、例えば、ＶＨ－ＦＷ１は、ＶＨの最初のフレームワーク領域を表すことになる。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の種々の細胞（例えば、エフェクター細胞）及び古典補体系の第一の成分（Ｃ１ｑ）を含む、宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合を媒介することができる。

【００６８】

「特異的に結合する」とは、一般的に、抗体（例えば、抗ＩＬ２３抗体）またはその断片、変異体、もしくは誘導体が、エピトープにその抗原結合ドメインを介して結合すること、そしてその結合が、抗原結合ドメイン及びエピトープ間のいくらかの相補性を必然的に伴うことを意味する。この定義に従い、抗体は、抗体があるエピトープにその抗原結合ドメインを介して、無作為な、無関係なエピトープに結合する場合よりも容易に結合する場合に、そのエピトープに「特異的に結合する」と言われる。

【００６９】

「エピトープ」という用語は、本明細書で用いるとき、本明細書に開示される抗体（例えば、抗ＩＬ２３抗体）またはその断片、変異体、もしくはその誘導体に結合することができる抗原タンパク質決定基を指す。いくつかの態様では、エピトープという用語は、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットのタンパク質決定基（例えば、アミノ酸配列）を指す。いくつかの態様では、エピトープという用語は、ＩＬ２３のｐ４０サブユニットのタンパク質決定基（例えば、アミノ酸配列）を指す。エピトープは、通常、アミノ酸または糖側鎖などの分子の化学的に活性な表面基からなり、通常、特定の三次元構造特性、ならびに特定の電荷特性を有する。エピトープを認識する抗体または結合分子の部分は、パラトープと呼ばれる。タンパク質抗原のエピトープは、その構造及びパラトープとの相互作用に基づき、立体エピトープと線状エピトープとの２つに分類される。立体エピトープは、抗原のアミノ酸配列の不連続なセクションで構成される。これらのエピトープは、抗原の３次元

表面特徴及び形状または三次構造に基づきパラトープと相互作用する。対照的に、線状エピトープは、その一次構造に基づきパラトープと相互作用する。線状エピトープは抗原からの連続したアミノ酸配列によって形成される。

【００７０】

「抗体結合部位」という用語は、相補的抗体が特異的に結合する連続または不連続な部位（すなわち、エピトープ）を含む抗原（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットのアミノ酸配列、またはＩＬ２３のｐ４０サブユニットのアミノ酸配列）内の領域を指す。ゆえに、抗体結合部位は、抗原内に、エピトープを超えた、結合親和性及び／もしくは安定性などの特性を決定することができる、または抗原酵素活性もしくは二量化などの特性に影響を与えることができる追加の領域を含有することができる。従って、２つの抗体が抗原内の同じエピトープに結合するとしても、抗体分子が別個の分子間接触をエピトープの外側にあるアミノ酸と確立する場合、かかる抗体は、別個の抗体結合部位に結合するとみなされる。

【００７１】

抗体またはその断片、変異体、もしくは誘導体は、それがエピトープへの参照抗体または抗原結合断片の結合を、ある程度まで、遮断する程度まで優先的に所与のエピトープに結合する場合に、そのエピトープに対する参照抗体または抗原結合断片の結合を競合的に阻害すると言われる。競合的阻害は、当該分野で公知の任意の方法、例えば、競合ＥＬＩＳＡアッセイにより決定することができる。結合分子は、所与のエピトープへの参照抗体または抗原結合断片の結合を少なくとも９０％、少なくとも８０％、少なくとも７０％、少なくとも６０％、または少なくとも５０％競合的に阻害するといわれることができる。

【００７２】

本明細書に開示の抗体またはその抗原結合断片、変異体、もしくは誘導体は、エピトープ（複数可）または抗原の部分（複数可）、例えば、それらが認識または特異的に結合する標的ポリサッカライドに関して、記載または指定することができる。例えば、抗Ｉｌ２３抗体（例えば、ＭＥＤＩ２０７０）の抗原結合ドメインと特異的に相互作用するＩＬ２３の部分は、「エピトープ」である。

【００７３】

「ＩＬ２３媒介疾患または障害」という用語は、本明細書で「ＩＬ２３媒介疾患」、ならびにその語法にかなった変形と互換可能に使用され、該障害を有する対象における異常レベルのＩＬ２３またはＩＬ２３経路の異常活性化（単独でまたは他の介在物質を伴う）により引き起こされる、これにより悪化する、これを伴う、またはこれにより延長されると当該分野で公知である任意の病理を指す。非限定的な例としては、ＩＬ２３媒介性炎症性腸疾患（例えば、クローン病）、ならびに肺疾患、慢性炎症性皮膚疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、または癌が挙げられる。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介性炎症性腸疾患は、ＣＤ、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、ベーチェット病、またはセリアック病である。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介性肺疾患は、喘息（例えば、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイドナイーブ喘息、慢性喘息、コルチコステロイド耐性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、またはコルチコステロイドで制御されない喘息）、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、または慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）である。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介性慢性炎症性皮膚疾患は、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、湿疹、乾癬、円形脱毛症、または掌蹠膿疱症である。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介性炎症性疾患は、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、関節炎、関節リウマチ（ＲＡ）、リウマチ障害、ＡＮＣＡ血管炎、ベーチェット病、または自己免疫性甲状腺炎である。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介性自己免疫疾患は、多発性硬化症（ＭＳ）、シェーグレン症候群（ＳＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、自己免疫性脳脊髄炎、コラーゲン誘発性関節炎、または１型糖尿病である。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介性神経変性疾患は、アルツハイマー病である。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介癌は、メラノーマ、結腸直腸癌、胃癌、骨髄腫、前立腺癌、大腸炎関連癌、卵巣癌、口腔癌、食道癌、白血病Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）関連肝細胞癌、乳癌、肺癌、

及び上咽頭癌である。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介疾患または障害は、微生物感染であり、例えば、マイコバクテリア疾患、またはリーシュマニア症を含む。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介疾患または障害は、真菌またはウイルス感染である（例えば、Ｋｈａｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｕｃｏｓａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　２（５）：４０３－４１１（２００９）を参照されたい）。

【００７４】

本明細書で用いるとき、「処置する」、「処置すること」、「処置」、または「の処置」という用語は、本明細書で用いるとき、（１）ＩＬ２３媒介疾患もしくは障害の可能性を減少させる、例えば、ＩＬ２３媒介疾患もしくは障害の発症を遅延させるもしくは予防すること、（２）ＩＬ２３媒介疾患もしくは障害の発症率を減少させること、例えば、ＩＬ２３媒介疾患もしくは障害に関連する症状もしくは身体的な悪化を遅らせるもしくは停止させること、（３）好ましくは、対象がＩＬ２３媒介疾患もしくは障害による不快感及び／もしくは機能的な変化にもはや苦しまない程度まで、ＩＬ２３媒介疾患もしくは障害の重症度における低下もしくは症状の回復（例えば、未処置患者と比較したときのＣＤ悪化または疾患重症度における相対的低下）、ならびに／または（４）ＩＬ２３媒介疾患または障害を治癒することを目的とする方法を指す。

【００７５】

別段の指定がない限り、「処置する」、「処置すること」、「処置」、または「の処置」という用語（または語法的に同等な用語）は、予防的及び治療的処置レジメンの両方を指す。ゆえに、処置は、疾患の発症の前に、予防または防止作用のために施されてよい。またそれは、ＩＬ２３媒介疾患または障害の開始の後に、治療作用のために施されてもよい。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介疾患または障害の処置は、外科手術を含むことができる。

【００７６】

「対象」または「患者」という用語は、本明細書で用いるとき、ＩＬ２３媒介疾患または障害の診断、予後、または治療が望まれる、任意の対象、特に哺乳動物対象を指す。本明細書で用いるとき、「対象」または「患者」という用語は、任意のヒトまたは非ヒト動物を指す。「非ヒト動物」という用語は、全ての脊椎動物、例えば、哺乳動物及び非哺乳動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、クマ、ニワトリ、両生類、爬虫類等を含む。本明細書で用いるとき、「ＩＬ２３媒介疾患を有する患者」などの表現は、そのＩＬ２３媒介疾患に対する、治療、イメージングもしくは他の診断法、及び／または予防的処置の適用から利益を得るだろう対象、例えば、ヒトを含む哺乳動物対象を含む。

【００７７】

いくつかの態様では、対象は、ナイーブ対象である。「ナイーブ対象」は、治療、例えば治療剤を投与されていない対象である。いくつかの態様では、ナイーブ対象は、ＩＬ２３媒介疾患を有すると診断される前に治療剤を用いて処置されていない。いくつかの態様では、対象は、治療及び／または単回もしくは複数回用量の治療剤（例えば、ＩＬ２３媒介疾患を調節することができる治療剤）を、ＩＬ２３媒介疾患を有すると診断される前に受けている。

【００７８】

いくつかの態様では、「ＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者」という用語、例えば、クローン病などの特定のＩＬ２３媒介疾患を有する患者（すなわち、「クローン病患者」または「ＣＤ患者」）は、ＩＬ２３媒介疾患もしくは障害（例えば、ＣＤ）を示す１つもしくは複数の症状を提示する、または具体的なＩＬ２３媒介疾患もしくは障害（例えば、ＣＤ）についてスクリーニングされている対象を指す。あるいはまたは加えて、「ＩＬ２３媒介疾患を有する患者」という用語は、ＩＬ２３媒介疾患もしくは障害（例えば、ＣＤ）を有すると疑われるまたは１つもしくは複数のリスク因子（例えば、年齢、性別、家族歴等）を有し得る対象も包含する。本用語は、ＩＬ２３媒介疾患または障害について検査されたことがない対象、ならびに初期診断を受けている対象も包含する。

【００７９】
「治療」という用語は、本明細書で用いるとき、ＩＬ２３媒介疾患または障害を治癒する、緩和する、または予防するための任意の手段を含み、それには例えば、治療剤、器具使用、対症療法、及び外科的またはリハビリ手法が含まれる。これに関して、治療という用語は、ＩＬ２３媒介疾患または障害の予防、管理、処置及び／または回復に使用することができる任意のプロトコル、方法及び／または治療もしくは診断を包含する。
【００８０】
「治療剤」という用語は、本明細書で用いるとき、所望の、通常は有益な効果を産生するためにＩＬ２３媒介疾患または障害を有する対象に投与される任意の治療上活性な物質を指す。治療剤という用語は、例えば、小分子薬及び生物製剤と一般的に称される古典的な低分子量治療剤を含み、これには、抗体またはその活性断片、ペプチド、タンパク質薬、タンパク質コンジュゲート薬等が含まれるがこれらに限定されない。治療剤は、対象に投与されたときに所望の治療上活性な物質へと代謝されるプロドラッグであることもできる。いくつかの態様では、治療剤は、予防剤である。加えて、治療剤は、薬学的に製剤化することができる。
【００８１】
本明細書で用いるとき、「有効量」または「薬学的有効量」または「治療有効量」という用語は、対象に投与された時ときに、所望の治療効果及び／または予防的効果を達成するのに十分である調製物中の化合物（複数可）の量、例えば、処置されるべき障害または状態に関する臨床的に許容可能な標準に従って疾患状態の症状を軽減する、状態を改善する、または発症を遅らせる量を指す。対象に投与される組成物の量は、ＩＬ２３媒介疾患または障害のタイプ及び重症度、ならびに個体の特徴、例えば、全身健康状態、年齢、性別、体重及び薬物に対する忍容性に依存するだろう。疾患の程度、重症度及びタイプにも依存するだろう。当業者は、これら及び他の因子に応じて適切な投与量を決定することができるだろう。組成物は、１つまたは複数の追加の治療用化合物及び／または処置と組み合わせて投与することもできる。
【００８２】
「生体試料」という用語は、本明細書でその最も広い意味で使用される。本明細書に開示の方法は、本開示のＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２、ＬＣＮ２、またはそれらの組み合わせを含有し得る任意の試料を使用して実行することができる。生体試料は、一般的には対象から得られる。試料は、本開示のバイオマーカーをアッセイし得る任意の生物学的組織または流体のものであってよい。しばしば、試料は、「臨床試料」、すなわち、患者に由来する試料であるだろう。
【００８３】
本明細書に開示の方法に関して、対象から得られる試料の非限定的な例としては、例えば、全血、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、脳脊髄液、胸膜液、心膜液、腹水、滑液、上皮細胞、尿、便、皮膚、組織、ピンチまたは細針生検試料、ならびに既知の診断、処置及び／または転帰歴を有するアーカイブ試料が挙げられる。生体試料は、組織学的目的のために採取された凍結切片などの組織の切片、またはそれらの組み合わせも含んでよい。試料は、当該分野で公知の任意の手段により得ることができる。
【００８４】
「生体試料」という用語は、生体試料の処理により誘導される任意の物質も包含する。誘導された物質には、試料から抽出されたタンパク質、試料から抽出された核酸、または試料からＰＣＲ増幅された核酸配列が含まれるが、これらに限定されない。生体試料の処理は、ろ過、蒸留、抽出、濃縮、干渉成分の不活性化、試薬の追加等のうちの１つまたは複数を必然的に含んでよい。例えば、血液試料は、血清へとまたは特定の型の細胞を含有する画分へと、分画することができる。
【００８５】
いくつかの態様では、試料は、個体からの試料の組み合わせ、例えば、組織及び流体試料の組み合わせであることができる。試料は、必要に応じて、適切な緩衝液での希釈によ

り前処理するかまたは濃縮することができる。種々の緩衝液、例えばリン酸塩、ＴＲＩＳ等を生理学的ｐＨで採用する、いくつかの標準的な水性緩衝液及び／またはプロテアーゼ阻害剤はいずれも使用することができる。

【００８６】

ある特定のＩＬ２３媒介疾患または障害に関するバイオマーカーの発現レベルを診断及び／または決定するために得られる試料は、当該分野で使用される特定の方法に応じて変動することができる。ゆえに、試料は、例えば、生体試料（全血、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、便、上皮細胞、組織生検試料、腸組織生検試料、尿、皮膚、ポリープ、脳脊髄液、胸膜液、心膜液、腹水、滑液、等）、身体検査データ（例えば、発熱、疼痛及び／または腹部圧痛の存在）、家族歴、臨床検査の結果（例えば、血中タンパク質レベル、血液沈降速度、体のミネラルレベル、赤血球数、白血球数、便試料中の血液及び／または感染微生物の存在）、イメージング試験及び内視鏡検査（例えば、バリウムＸ線及び他のＸ線、ＣＴスキャン、結腸内視鏡検査、Ｓ状結腸鏡検査、ビデオカプセル内視鏡検査）、等であることができる。

【００８７】

本明細書で用いるとき、「対照」という用語は、対象を特徴づけるために使用するとき、健常である対象またはＩＬ２３媒介疾患もしくは障害以外の特定の疾患を有すると診断されている患者を指す。「対照試料」という用語は、健常対象からまたはＩＬ２３媒介疾患もしくは障害以外の特定の疾患を有すると診断されている患者から得られた１つ、または１つより多い、生体試料を指す。

【００８８】

患者からの試料は、ＩＬ２３媒介疾患または障害を処置するための治療を施す前または後に得ることができる。いくつかの場合では、連続的な試料を、治療が開始した後、または治療が終わった後の患者から得ることができる。試料は、例えば、医療提供者（例えば、医者）または医療給付提供者により要求され、同じまたは異なる医療提供者（例えば、看護師、病院）または臨床検査室により獲得及び／または処理されることができ、処理後、結果は、元の医療提供者もしくはなおも別の医療提供者、医療給付提供者または患者へと渡すことができる。

【００８９】

同様に、本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２、ＬＣＮ２、またはそれらの組み合わせの発現レベルの定量化、バイオマーカー遺伝子またはタンパク質発現レベル間の比較及び／または比率、バイオマーカー不在または存在の評価、ある特定の閾値に関するバイオマーカーレベルの決定、処置決断、あるいはこれらの組み合わせを、１つまたは複数の医療提供者、医療給付提供者、及び／または臨床検査室により行うことができる。

【００９０】

本明細書で用いるとき、「医療提供者」という用語は、生存対象、例えば、ヒト患者と直接的に相互連絡を取り、与薬する、個人または機関を表す。医療提供者の非限定的な例としては、一般医学的、専門医学的、外科、及び／または任意のその他のタイプの処置、評価、維持、治療、投薬及び／または助言を含むが、これに限定されない、患者の健康状態の全てまたは任意の部分に関する、一般及び／または専門的処置、評価、維持、治療、投薬、及び／または助言を提供する、医師、看護師、技術者、治療者、薬剤師、カウンセラー、代替医療施術者、医療施設、医院、病院、救急処置室、診療所、応急処置センター、代替医療診療所／施設、及び任意の他の事業体が挙げられる。

【００９１】

本明細書で用いるとき、「臨床検査室」という用語は、生存対象、例えば、ヒトに由来する物質を検査または処理するための施設を指す。処理の非限定的な例としては、生存被験者、例えばヒトの任意の疾患もしくは障害の診断、予防、もしくは処置のための情報、または健康評価を提供する目的のために、ヒトの体に由来する物質の生物学的、生化学的、血清学的、化学的、免疫血液学、血液学的、生物物理学的、細胞学的、病理学的、遺伝

学的、または他の検査が挙げられる。これらの検査は、試料の採取またそうでなければ取得、生存被験者、例えばヒトの体内の、または生存対象、例えばヒトの体から得た試料内の様々な物質の、調製、決定、測定、または別の方法でその有無の記載を行うための手順も含むことができる。

【００９２】

臨床検査室は、例えば、試料を採取または入手する、試料を処理する、試料を提出する、試料を受領する、試料を移送する、試料を分析もしくは測定する、試料を定量化する、試料の分析／測定／定量後に得られた結果を提供する、試料の分析／測定／定量後に得られた結果を受領する、１つもしくは複数の試料の分析／測定／定量後に得られた結果を比較／スコア化する、１つもしくは複数の試料からの比較／スコアを提供する、１つもしくは複数の試料からの比較／スコアを入手する、または他の関連する活動が可能である。

【００９３】

本明細書で用いるとき、「医療給付提供者」という用語は、１つまたは複数の医療給付、給付制度、健康保険、及び／または医療費勘定プログラムを、全体的にもしくは部分的に、提供する、提示する、提案する、支払う、または患者がそれらに接触できるようにすることに別の方法で関連する、個々の団体、組織、またはグループを包含する。

【００９４】

いくつかの態様では、医療提供者は、ＩＬ２３媒介疾患または障害を処置するための治療を施すことができるまたは施すように別の医療提供者に指示することができる。医療提供者は、例えば、以下の措置を実行することができるまたは別の医療提供者もしくは患者に行うように指示することができる：試料を入手する、試料を処理する、試料を提出する、試料を受領する、試料を移送する、試料を分析または測定する、試料を定量する、試料の分析／測定／定量後に得られた結果を提供する、試料の分析／測定／定量後に得られた結果を受領する、１つまたは複数の試料の分析／測定／定量後に得られた結果を比較／スコア化する、１つまたは複数の試料からの比較／スコアを提供する、１つまたは複数の試料からの比較／スコアを入手する、治療を施す（例えば、ＩＬ２３媒介疾患または障害を処置する治療剤）、治療の投与を開始する、治療の投与を休止する、治療の投与を継続する、治療の投与を一時的に中断する、投与される治療剤の量を増加させる、投与される治療薬の量を低減させる、一定量の治療剤の投与を継続する、治療剤の投与頻度を増加させる、治療剤の投与頻度を低減させる、治療薬の同じ投与頻度を維持する、治療または治療剤を少なくとも別の治療または治療剤で置き換える、治療または治療剤を少なくとも別の治療または追加の治療剤と組み合わせる。

【００９５】

いくつかの態様では、医療給付提供者は、例えば、試料の採取、試料の処理、試料の提出、試料の受領、試料の移送、試料の分析もしくは測定、試料の定量、試料の分析／測定／定量後に得られた結果の提供、試料の分析／測定／定量後に得られた結果の移送、１つもしくは複数の試料を分析／測定／定量した後に得られた結果の比較／スコア化、１つもしくは複数の試料からの比較／スコアの移送、治療もしくは治療剤の投与、治療もしくは治療剤の投与の開始、治療もしくは治療剤の投与の休止、治療もしくは治療剤の投与の継続、治療もしくは治療剤の投与の一時的な中断、投与される治療剤の量の増加、投与される治療剤の量の低減、一定量の治療剤の投与の継続、治療剤の投与頻度の増加、治療剤の投与頻度の低減、治療剤の同一投与頻度の維持、治療もしくは治療剤を少なくとも別の治療もしくは治療剤で置き換えること、または治療もしくは治療剤を少なくとも別の治療もしくは追加の治療剤と組み合わせることを許可または拒否することができる。

【００９６】

加えて、医療給付提供者は、例えば、治療の処方を許可または拒否する、治療の適用範囲を許可または拒否する、治療費の払い戻しを許可または拒否する、治療の適格性を決定または否定する等ができる。

ＩＩ．臨床応答バイオマーカーとしてのＩＬ２３経路成分

近年発見された新しいＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞サブセットであるＴｈ１７は、ますます数が増え

る慢性免疫介在性疾患の病原基盤の本発明者らの理解を変えている。特に、体内の大半のＴｈ１７細胞が存在し、自己（または自己の延長、通常これらの組織でコロニー形成する多様な微生物叢）に対して免疫調節不全である、腸管及び気道ならびに皮膚などの微生物環境と接触する組織では、慢性炎症性疾患がもたらされ得る。様々な炎症性の状態が、ＩＬ２３経路に沿った薬理学的開発のための潜在的な標的を有する。これらには、例えば、Ｔｈ１７細胞の分化に影響する、ＩＬ２３が含まれる。

【００９７】

いくつかのＩＬ２３媒介疾患及び障害、例えばＣＤまたは乾癬は、広範な症状、重症度及びそれゆえ薬物に対する応答を示す、異種疾患である。ＩＬ２３媒介疾患及び障害の臨床的管理における問題の１つは、適時の及び適切な処置のために症状の初期臨床的フレアーアップを経験している患者の特定のサブグループを特定することの困難性、またはある特定の治療、例えば、ＩＬ２３アンタゴニストを用いた処置から利益を得る可能性があるもしくはない患者の特定のサブグループの特定である。

【００９８】

いくつかの遺伝子及びタンパク質が、ＩＬ２３媒介疾患及び障害を有する患者の血清において過剰発現すると報告されている。例えば、上昇したレベルのＩＬ２２及びＬＣＮ２は、ＣＤ患者または炎症性腸症候群のマウスモデルにおいて報告されている。Ｄｉｇｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｒｏｈｎ’ｓ　ａｎｄ　Ｃｏｌｉｔｉｓ　７：２４８－２５５（２０１３）は、ＩＬ２２産生ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞のレベルが、抗ＴＮＦα抗体を使用するＣＤの処置に関する臨床応答の予測因子として機能し得ることを示した。しかしながら、Ｄｉｇｅが提供した実験データは、高いベースライン血漿レベルのＩＬ２２が、ＣＤ患者における抗ＴＮＦα処置の全般的応答性を予測しなかったことを示し、ＩＬ２２の重要性が未知であるものの、ＣＤ患者におけるＩＬ２２発現がＣＤの公知の不均一性を支持したと結論付けた。同様に、Ｓｃｈｅｍｍｅｌ　ｅｔ　ａｌ．Ｉｎｆｌａｍｍ．Ｂｏｗｅｌ　Ｄｉｓ．１４：２０４－２１２（２００８）は、ＩＬ２２が、健常対照と比較してＣＤ患者の血清中で上昇したこと、及びＩＬ２２血清発現が疾患活動性と相関したことを開示した；しかしながら、Ｓｃｈｅｍｍｅｌは、特定の処置に対して高い応答性を有するＣＤ患者の集団を階層化するまたは特定するための、単独での、または他のバイオマーカーと組み合わせたＩＬ２２の潜在的な使用に関しては、言及しなかった。加えて、米国公開第２０１１／０２１２１０４号は、ＩＬ２２及びＬＣＮ２を含むいくつかの分子のレベルが、ＣＤ患者において上昇したことを開示し、ＩＬ２２及びＬＣＮ２を、ＩＢＤ（ＣＤ及びＵＣを含む）の潜在的なバイオマーカーとして提案した。重要なことに、上に引用した参考文献はいずれも、特定のＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体）を用いた処置のために、ＩＬ２３媒介疾患を有する患者の集団を階層化するもしくは特定する及び／またはＩＬ２３媒介疾患を有する患者の分集団を選択するために使用することができる、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２を含む、これらのＩＬ２３経路バイオマーカーの閾値、レベルまたは範囲を開示しなかった。ゆえに、抗ＩＬ２３療法に応答するＩＬ２３媒介疾患を有する患者の特定のグループを特定及び処置する方法に関する必要性が依然として当該分野に残っている。

【００９９】

新しい治療選択肢、例えば、ＭＥＤＩ２０７０などのＩＬ２３を特異的に標的とする抗体は、ＩＬ２３媒介疾患に罹患している患者のまだ満たされていない医学的需要に対処する可能性を有する。従って、例えば、ＭＥＤＩ２０７０（例えば、診断バイオマーカーまたはその組み合わせ）及び／または当該分野で公知の他の抗ＩＬ２３治療剤に対して良好な臨床応答を有する可能性が高い患者の群を特定するための手段は、それらの有用性を非常に増大させ得る。

【０１００】

一般に、本明細書に開示の方法は、ＩＬ２３媒介疾患または障害（例えば、ＣＤ）を有する患者における、特定のＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／または

ＬＣＮ２を含む）のレベルにおける変化の検出、及びこれらの変化とＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片を含む）を用いた治療に対する臨床応答の増加の相関に基づく。言い換えると、特定のレベルのＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２を含む）は、治療の臨床有効性と相関し、ＩＬ２３媒介疾患または障害、例えば、ＣＤに罹患している患者の特定の集団における臨床転帰の予測に有用である。

【０１０１】

「ＩＬ２３経路バイオマーカー」という用語は、本明細書で用いるとき、例えば、インターロイキン－２２（ＩＬ２２）、リポカリン－２（ＬＣＮ２）、ケモカイン（ＣＣモチーフ）リガンド２０（ＣＣＬ２０、ＭＩＰ－３α）、インターロイキン－１７Ｆ（ＩＬ１７Ｆ）、ＩＬ１７Ａ／ＩＬ１７Ｆ（ＩＬ１７Ａ／Ｆ）、Ｓ１００カルシウム結合タンパク質Ａ１２（Ｓ１００Ａ１２）、インターロイキン２３受容体（ＩＬ２３Ｒ）、インターロイキン１２Ｂ（ＩＬ１２Ｂ）、インターロイキン２３Ａ（ＩＬ２３Ａ）、ディフェンシンＢ２（ＤＥＦＢ－２、ＤＥＦＢ－４）、ＩＬ１β、セリン（またはシステイン）プロテイナーゼ阻害剤メンバー３（ＳＥＲＰＩＮＢ３）、腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦ－α）、ＣＣＬ６、α３インテグリン、インターロイキン－２１（ＩＬ２１）、ＣＣＲ６、ＣＣＬ２２、ＩＬ１Ｒ１、ＩＦＮγ、ＰＩ３／エラフィン、ＬＬ３７、ＲＯＲγ、ＲＯＲγＴ、ＩＬ２６、Ｓ１００Ａ７、ＤＥＦＢ１０３Ｂ、ＧＭ－ＣＳＦ、またはそれらの組み合わせを含む、ＩＬ２３経路におけるタンパク質を包含する。例えば、Ｈａｉｄｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８０：１９１３－１９２０（２００８）；Ｎａｋａｅ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ Ｂｉｏｌ．８１：１２５８－１２６８（２００７）；Ｇｕｔｔｍａｎ－Ｙａｓｓｋｙ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８１（１０）：７４２０－７４２７（２００８）、Ｗｉｌｓｏｎ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ８：９５０－７（２００７）を参照されたく、これらは全て、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの態様では、本明細書に開示の方法により使用されるＩＬ２３経路バイオマーカーのセットは、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２である。

【０１０２】

いくつかの態様では、ＩＬ２３経路バイオマーカーであるＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２は、当該分野で公知の他の炎症経路に存在する１つもしくは複数の分子と、及び／または当該分野で公知のＩＬ２３媒介疾患もしくは障害に連結する他のバイオマーカー、これには、例えば、Ｃ反応性蛋白（ＣＲＰ）、カルプロテクチン（Ｓ１００Ａ８／Ｓ１００Ａ９複合体）、ＤＭＢＴ１、ＭＩＦ、ＰＡＰ／ＲＥＧ３α、ＲＥＧ３γ、ハプトグロビン、インターロイキン－６（ＩＬ６）、ラクトフェリン、ＧＰ－３９（ＹＫＬ－４０）、ＧＰＸ－２、ＧＰＸ－３、好中球エラスターゼ等が含まれるがこれらに限定されない、と置換もしくは組み合わせることができる。

【０１０３】

「バイオマーカー」という用語は、生物学的プロセス、生物学的事象、及び／または病理状態の特有の指標である因子、例えば、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置に対する臨床応答の予測因子を指す。本明細書で用いるとき、バイオマーカーという用語は、臨床的マーカー及び生物学的マーカーの両方を包含する。ゆえに、本発明の文脈では、「バイオマーカー」という用語は、例えば、例としてＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２、ＩＬ２３媒介疾患または障害に適した他のバイオマーカー（例えば、ＣＲＰまたはカルプロテクチン）、及びそれらの組み合わせを含む、「生物学的バイオマーカー」を包含する。本明細書に開示の生物学的マーカーは、これらのタンパク質をコードする遺伝子（ＤＮＡ及び／またはＲＮＡ）、ならびに代謝産物も含む。

【０１０４】

「バイオマーカー」という用語は、例えば、性別、年齢、併用薬、喫煙状態、ボディ・

マス・インデックス（ＢＭＩ）等の、生物学的療法に対する応答を予測することができる「臨床バイオマーカー」（「臨床状態マーカー」とも称される）も包含する。例えば、米国公開番号ＵＳ２０１５００６５５３０、ＵＳ２０１４０１４１９９０、ＵＳ２０１３００５５９６、ＵＳ２００９０２３３３０４、ＵＳ２０１４０１９９７０９、ＵＳ２０１３０３０３３９８、ＵＳ２０１１０２１２１０４を参照されたく、これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１０５】

本明細書に開示のバイオマーカー（例えば、ＩＬ２３経路成分、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）は、それらのそれぞれの野生型配列に対して（例えば、ＩＬ２２及びＬＣＮ２の場合は、それぞれ配列番号２及び４に対して）８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％配列同一性を有するタンパク質、及びそれらのそれぞれの野生型配列に対して（例えば、ＩＬ２２及びＬＣＮ２の場合は、それぞれ配列番号１及び３に対して）８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％配列同一性を有する核酸も含む。

【０１０６】

本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２は、その断片、変異体、及び誘導体も含む。本明細書で用いるとき、「変異体」バイオマーカーは、対応する野生型ポリペプチドのアミノ酸配列と比較して少なくとも１つのアミノ酸配列変化を含有する。アミノ酸配列変化は、例えば、１つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または挿入、好ましくは保存的置換であることができる。変異体バイオマーカーは、アミノ酸置換、欠失または挿入の任意の組み合わせを有することができる。一態様では、バイオマーカー変異体ポリペプチドは、そのアミノ酸配列が少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、９９．５または１００％同一性を対応する野生型ポリペプチドのアミノ酸配列と共有するように整数のアミノ酸変化を有することができる。

【０１０７】

本出願において考察されるＩＬ２３経路バイオマーカーのいくつかに関する記述は、以下に提供される。

ａ．インターロイキン２２（ＩＬ２２）

「ＩＬ２２」という用語は、本明細書で用いるとき、ＩＬ２２遺伝子（ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２０５２５．４、配列番号１）によりコードされるインターロイキン２２タンパク質（ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６５３８６．１、配列番号２）を指す。Ｕｎｉｐｒｏｔアクセッション番号Ｑ９ＧＺＸ６も参照されたく、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ＩＬ２２は、Ｔｈｌ７細胞から発現されると知られている炎症促進性のサイトカインである。Ｗｉｌｓｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｉｍｍｕｎｏｌ．８：９５０（２００７）。ＩＬ２２の血清レベルの増加は、ＩＢＤとも関連付けられている。例えば、Ｓｃｈｍｅｃｈｅｌ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｆｌａｍｍ．Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ．１４：２０４（２００８）；及びＢｒａｎｄ ｅｔ ａｌ．Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔ．Ｌｉｖｅｒ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２９０：Ｇ８２７－Ｇ８３８（２００６）を参照されたい。ＩＬ２２は、肝臓細胞におけるハプトグロビン発現を誘発する（Ｄｕｍｏｕｔｉｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ ＵＳＡ ９７：１０１４４（２０００））、結腸上皮細胞におけるＲＥＧ３α、ＲＥＧ３γ、Ｓ１００Ａ８、Ｓ１００Ａ９及びハプトグロビンの発現を上方制御する（Ｚｈｅｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ １４：２８２（２００８））、ならびにケラチノサイトにおけるＳ１００Ａ８及びＳ１００Ａ９の発現を上方制御する（Ｂｏｎｉｆａｃｅ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７４：３６９５（２００５））ことが示されている。

【０１０８】

ＩＬ２２は、３３のアミノ酸シグナル配列を有する、すなわち、配列番号４の残基３４～１７９は、成熟ＩＬ２２に対応する。Ｘｉｅ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７５：３１３３５（２０００）。

【０１０９】

ＩＬ２２という用語は、その断片、変異体（例えば、Ｓ１５８Ｇ及び当該分野で公知の他の変異体）、及び誘導体（例えば、グリコシル化またはアグリコシル化形態のＩＬ２２タンパク質、またはそうでなければ化学的に修飾された形態のタンパク質）も含む。いくつかの態様では、ＩＬ２２という用語は、ＩＬ２２遺伝子を指し、これはゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ｍＲＮＡ、及びその断片を含む。いくつかの態様では、ＩＬ２２という用語は、ストリンジェントな条件下でＩＬ２２遺伝子に特異的にハイブリダイズすることができるオリゴヌクレオチドも指す。

ｂ．リポカリン－２（ＬＣＮ２）

「ＬＣＮ２」という用語は、本明細書で用いるとき、ＬＣＮ２遺伝子（ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５５６４．３、配列番号３）によりコードされるリポカリン－２タンパク質（ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５５５５．２、配列番号４）を表す。Ｕｎｉｐｒｏｔアクセッション番号Ｐ８０１８８も参照されたく、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ＬＣＮ２は、２４ｐ３及び好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（ＮＧＡＬ）としても知られ（Ｋｊｅｌｄｓｅｎ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６８：１０４２５－１０４３２（１９９３））、元々はマウス腎臓細胞及びヒト好中性顆粒において同定された２５ｋＤａの分泌性糖タンパク質である。それは、２０を超える小さな分泌性タンパク質、例えば、ＲＢＰ４、脂肪酸結合タンパク質（ＦＡＢＰ）、主要尿タンパク質（ＭＵＰ）、アポリポタンパク質Ｄ（ａｐｏＤ）及びプロスタグランジンＤシンターゼ（ＰＯＤＳ）を含むリポカリンスーパーファミリーに属する。Ａｋｅｒｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ．１４８２：１－８（２０００）を参照されたい。このタンパク質ファミリーの共通の特徴は、小さい親油性物質、例えば、遊離脂肪酸、レチノイド、アラキドン酸及び様々なステロイドと結合しこれを輸送するそれらの能力である（Ｆｌｏｗｅｒ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ．３１８：１－１４（１９９６））。ＬＣＮ２は、クローン病結腸の結腸上皮細胞及び白血球において発現される。

【０１１０】

ＬＣＮ２は、２０のアミノ酸シグナル配列を有する、すなわち、配列番号４の残基２１～１９８は、成熟ＬＣＮ２に対応する。Ｂｕｎｄｇａａｒｄ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍ．２０２：１４６８（１９９４）、国際出願公開番号ＷＯ２００６／０９１０３５、及び米国特許出願公開第２００５０２６１１９１号を参照されたく、これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１１１】

ＬＣＮ２という用語は、その断片、イソ型（例えば、残基１９３と１９８間の配列ＤＱＣＩＤＧ（配列番号３７）が配列ＧＮＧＱＳＧ（配列番号３８）で置き換えられているイソ型２）、変異体（例えば、Ｇ９Ｒ、Ｌ１３Ｓ、Ｋ８２Ｎ、Ｉ１５５Ｖ、Ｓ１７８Ｙ、及び当該分野で公知の他の変異体）、及び誘導体（例えば、グリコシル化または脱グリコシル化形態のＬＣＮ２タンパク質、またはそうでなければ化学的に修飾された形態のタンパク質）も含む。いくつかの態様では、ＬＣＮ２という用語は、ＬＣＮ２遺伝子を指し、これはゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ｍＲＮＡ、及びその断片を含む。いくつかの態様では、ＬＣＮ２という用語は、ストリンジェントな条件下でＬＣＮ２遺伝子に特異的にハイブリダイズすることができるオリゴヌクレオチドも指す。

ｃ．Ｃ反応性蛋白（ＣＲＰ）

本明細書に開示の他のＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２は、診断、予測、またはモニタリング目的のために、他のＩＬ２３経路バイオマーカー、治療介入点の下流にあるバイオマーカー（例えば、ＩＬ２３）、またはある特定のＩＬ２３媒介疾患もしくは障害に特異的なバイオマーカーと組み合わせることができる。例えば、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）（例えば、ＣＤまたはＵＣを含む）については、かかる

特異的なバイオマーカーは、Ｃ反応性蛋白（ＣＲＰ）及び／またはカルプロテクチンを含み、これらを下に記載する。

【０１１２】

「ＣＲＰ」という用語は、本明細書で用いるとき、ＣＲＰ遺伝子（ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０００５６７．２、配列番号７）によりコードされるＣ反応性蛋白（ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００５５８．２、配列番号８）を指す。Ｕｎｉｐｒｏｔアクセッション番号Ｐ０２７４１も参照されたく、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ＣＲＰ（ＰＴＸ１としても知られる）は、組織傷害または炎症の後に濃度が劇的に上昇する、急性期反応物質として長らく認識されている。ＣＲＰレベルの上昇は、冠動脈疾患に関連付けられている。ＣＲＰは、炎症性腸疾患、特にクローン病のマーカーとして長らく使用されている。例えば、Ｖｅｒｍｅｒｉｅ ｅｔ ｃｄ．（２００４）Ｉｎｆｌａｍｍ．Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ．１０：６６１及びＫｅｓｈｅｔ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ａｍ．Ｊ．Ｍｅｄ．ＳｃＬ ３３７：２４８を参照されたい。ヒトにおいてバイオマーカーとして使用するために、ＣＲＰレベルは、カスタム仕様のＥＬＩＳＡアッセイを使用して、または、例えば、市販のＥＬＩＳＡキット、例えば、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ（Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，Ｍｉｎｎｅｓｏｔａ，ＵＳＡ）製のＱＵＡＮＴＩＫＩＮＥ（登録商標）ヒトＣＲＰイムノアッセイキット及びＡｓｓａｙＰｒｏ（Ｓｔ．Ｃｈａｒｌｅｓ，Ｍｉｓｓｏｕｒｉ，ＵＳＡ）製のＡｓｓａｙＭａｘ（登録商標）ヒトラクトフェリンＥＬＩＳＡキットを使用して決定してよい。

【０１１３】

ＣＲＰは、１８のアミノ酸シグナル配列を有する、すなわち、配列番号８の残基１９～２２４は、成熟ＣＲＰに対応する。

ＣＲＰという用語は、その断片、変異体（例えば、Ｋ１Ｇ、Ｔ１Ｇ、Ｌ１７０Ｖ、位置１６で開始する配列ＹＳＩＦＳＹＡＴＫＲＱＤＮＥＩＬ（配列番号３９）の配列ＴＶＦＳＲＭＰＰＲＤＫＴＭＲＦＦ（配列番号４０）での置換、位置８０～９８からの配列の欠失、及び当該分野で公知の他の変異体）、及び誘導体（例えば、残基１～１９シグナルペプチドの切断後に産生されるピロリジンＮ末端カルボン酸修飾形態のＣＲＰ、及び他の化学的に修飾された形態のタンパク質）も含む。イソ型２のＣＲＰでは、位置６７～１９９の配列は喪失している。いくつかの態様では、ＣＲＰという用語は、ＣＲＰ遺伝子を指し、これはゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ｍＲＮＡ、及びその断片を含む。いくつかの態様では、ＣＲＰという用語は、ストリンジェントな条件下でＣＲＰ遺伝子に特異的にハイブリダイズすることができるオリゴヌクレオチドも指す。

ｄ．カルプロテクチン（Ｓ１００Ａ８／Ｓ１００Ａ９）

カルプロテクチンは、好中球、単球、及び上皮細胞により炎症性条件下で産生される哺乳類タンパク質Ｓ１００Ａ８及びＳ１００Ａ９の複合体である、Ｆｏｅｌｌ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ Ｂｉｏｌ．８１：２８（２００７）。カルプロテクチンは、栄養素Mn^{2+}及びZn^{2+}のキレート化により膿瘍中のＳｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓの増殖を阻害することができる。Ｃｏｒｂｉｎ ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ３１９：９６２（２００８）。カルプロテクチンは、長らく腸炎症と関連付けられ、ＩＢＤのためのマーカーとして提案されている。例えば、Ｌｕｇｅｒｉｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｄｉｇｅｓｔｉｏｎ ５６：４０６（１９９５）；ｖｏｎ Ｒｏｏｎ ｅｔ ａｌ．Ａｍ．Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１０２：８０３（２００７）；Ｌｅａｃｈ ｅｔ ａｌ．Ｓｃａｎｄ．Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．４２：１３２１（２００７）；Ｌａｎｇｈｏｒｓｔ ｅｔ ａｌ．Ａｍ．Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１０３：１６２（２００８）を参照されたい。便中のその測定は、活動性ＩＢＤの検出及び疾患の再発予測において有用であると示されている。Ａｎｇｒｉｍａｎ ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎｉｃａ Ｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ ３８１：６３（２００７）。２００６年に、アメリカ食品医薬品局（ＦＤＡ）は、ＰｈｉＣａｌ（登録商標）便中カルプロテクチンイムノアッセイ（Ｇｅｎｏｖａ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．，Ａｓｈｅｖｉｌｌｅ，ＮＣ，ＵＳＡ）のＩＢＤの診断における使用を認可した。米国特許番号ＵＳ４８３３０７４、

ＵＳ５４５５１６０、及びＵＳ６２２５０７２を参照されたい。この検査は、比色読み出しを伴うＥＬＩＳＡアッセイを必然的に含む。他のヒトカルプロテクチン検出キットも市販されている。例えば、米国特許第６，２２５，０７２号を参照されたい。１００μｇ／便のｇを超えるレベルでの便中カルプロテクチンの検出は、ＩＢＤに関して診断的である。ｖｏｎ　Ｒｏｏｎ　ｅｔ　ａｌ．Ａｍ．Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１０２：８０３（２００７）。ＰＨＩＣＡＬ（登録商標）検査で提供される文献によると、５０μｇ／ｇを超える便中カルプロテクチンレベルは、「陽性」結果とみなされ、これは、ＩＢＤ患者における１７００μｇ／ｇ超（例えば、２００～２０．０００μｇ／ｇ）、及び正常な健常被験者での２５μｇ／ｇの便中カルプロテクチンレベル中央値に基づく。

【０１１４】

Ｓ１００Ａ８（Ｓ１００カルシウム結合タンパク質Ａ８）（ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２９５５．２、配列番号１０）は、カルグラニュリンＡ、嚢胞性線維症抗原、骨髄関連タンパク質８、顆粒球Ｌ１タンパク質、カルプロテクチンＬ１Ｌサブユニット、ＣＦＡＧ、白血球Ｌ１複合体軽鎖、移動阻害因子関連タンパク質８、ＭＲＰ－８、Ｓ１００カルシウム結合タンパク質Ａ８、及び尿路結石タンパク質バンドＡとしても知られ、Ｓ１００Ａ８遺伝子（ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２９６４．３、配列番号９）によりコードされる。Ｕｎｉｐｒｏｔアクセッション番号Ｐ０５１０９も参照されたく、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１１５】

Ｓ１００Ａ９（Ｓ１００カルシウム結合タンパク質Ａ９）（ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２９５６．１、配列番号１２）は、カルグラニュリンＢ、嚢胞性線維症抗原Ｂ、骨髄関連タンパク質１４、カルプロテクチンＬ１Ｈサブユニット、白血球Ｌ１複合体重鎖、移動阻害因子関連タンパク質１４、及びＭＲＰ－１４としても知られ、Ｓ１００Ａ９遺伝子（ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２９６５．３、配列番号１１）によりコードされる。

【０１１６】

Ｓ１００Ａ８またはＳ１００Ａ９はいずれも古典的なシグナル配列を有さない。Ｒａｍｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｂｉｏ．Ｃｈｅｍ．２７２：９４９６（１９９７）。Ｕｎｉｐｒｏｔアクセッション番号Ｐ０６７０２も参照されたく、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。カルプロテクチンという用語は、Ｓ１００Ａ８及びＳ１００Ａ９タンパク質の断片、変異体も含む。例えば、Ｓ１００Ａ８のイニシエーターメチオニンを除去して、アミノ酸残基２～９３を含むＮ末端で処理されたＳ１００Ａ８タンパク質を得ることができる。また、Ｓ１００Ａ８タンパク質の位置４２のシステインアミノ酸をＳ－ニトロシル化して、Ｓ－ニトロソシステインを得ることができる。Ｓ１００Ａ８タンパク質の変異体では、アミノ位置８０～９３の配列、ＶＡＡＨＫＫＳＨＥＥＳＨＫＥ（配列番号４１）はＷＱＰＴＫＫＡＭＫＫＡＴＫＳＳ（配列番号４２）と置き換えられる。カルプロテクチンのＳ１００Ａ９サブユニットの公知の変異体には、Ｃ３Ａ、Ｅ３６Ｑ、Ｍ６３Ａ、Ｅ７８Ｑ、Ｍ８１Ａ、Ｍ８３Ａ、Ｓ６Ｈ、Ｋ２５Ｆ、Ｈ２８Ｌ、及びＨ２０Ｒが含まれる。Ｓ１００Ａ９のイニシエーターメチオニンを除去して、アミノ酸残基２～１１４を含むＮ末端で処理されたＳ１００Ａ９タンパク質を得ることができる。Ｎ末端Ｍｅｔの除去後、Ｎ末端Ｔｈｒをブロックすることができる。Ｓ１００Ａ９の位置３のシステインアミノ酸も、一過的にＳ－ニトロシル化して、Ｓ－ニトロソシステインを得ることができる。Ｃｙｓ３のＳ－ニトロシル化は、ｉＮＯＳ－Ｓ１００Ａ８／Ｓ１００Ａ９複合体が関与するトランスニトロシラーゼ（ｔｒａｎｓｎｉｔｒｏｓｙｌａｓｅ）機構を通したＣｙｓ２４７でのＧＡＰＤＨのＬＤＬ（ｏｘ）誘発性Ｓ－ニトロシル化に関係づけられる。Ｓ１００Ａ９の位置１０５のヒスチジンを、ｐｒｏｓ－メチルヒスチジンに修飾することもできる。加えて、Ｓ１００Ａ９の位置１１３のトレオニンをＭＡＰＫ１４によりリン酸化して、ホスホトレオニンを得ることができる。

【０１１７】

いくつかの態様では、カルプロテクチンという用語は、Ｓ１００Ａ８及び／またはＳ１００Ａ９をコードする遺伝子を指し、これはゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ｍＲＮＡ、及びそ

の断片を含む。いくつかの態様では、カルプロテクチンという用語は、ストリンジェントな条件下でＳ１００Ａ８またはＳ１００Ａ９をコードする遺伝子に特異的にハイブリダイズすることができるオリゴヌクレオチドも指す。

【０１１８】

本開示のいくつかの態様では、本明細書に開示の方法は、ＩＬ２３媒介疾患、例えば、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）（例えば、ＣＤまたはＵＣを含む）において、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２ならびに任意選択の追加のバイオマーカー、例えば、ＣＲＰ及び／またはカルプロテクチン、ならびにその任意の組み合わせまたはサブセットを含むバイオマーカーのセットを使用することにより、適用することができる。本出願のあらゆる項を通して、「ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２」の記載は、リストの個々の構成要素ならびにそれらの組み合わせを包含する。ゆえに、「ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２」は、ＩＬ２２単独；ＬＣＮ２単独；ならびに共にＩＬ２２及びＬＮＣ２を包含する。

ＩＩＩ．ＩＬ２３経路バイオマーカーの検出及び定量化

本発明のＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２（それらの発現されたタンパク質レベル、またはそれらのそれぞれの核酸レベル、例えばｍＲＮＡレベルのいずれか）を、当業者に周知の多くの方法のいずれかにより検出し、定量化することができる。これらの方法には、生化学的分析方法、例えば、電気泳動、キャピラリー電気泳動、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、高拡散クロマトグラフィー、質量分光法等、または様々な免疫学的方法、例えば、流体またはゲル沈降素反応、免疫拡散法（一重または二重）、免疫組織化学、アフィニティークロマトグラフィー、免疫電気泳動、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）、免疫蛍光アッセイ、ウェスタンブロット法、等が含まれる。

【０１１９】

いくつかの態様では、本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカーを検出及び／または定量化するために使用する方法は、試料中の遺伝子または遺伝子セグメントによりコードされるＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡ、のレベル、濃度、または量を測定することを含む。ＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡのレベルは、ノーザンブロッティングまたは定量ＰＣＲ（ｑＰＣＲ）、例えば、逆転写ｑＰＣＲ、リアルタイムｑＰＣＲ、及びエンドポイントｑＰＣＲなどの方法を含むがこれらに限定されない当該分野で公知の任意の技術により測定されてよい。あるいは、「タグをベースとする」技術、例えば、遺伝子発現連続解析法（ＳＡＧＥ）及びＲＮＡ－Ｓｅｑを実行して、異なるｍＲＮＡの細胞濃度の相対測定を提供してよい。

【０１２０】

いくつかの態様では、本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカーを検出及び／または定量化するために使用する方法は、試料中の遺伝子または遺伝子セグメントによりコードされるタンパク質産物のレベル、濃度、または量を測定することを含む。タンパク質産物の発現レベルを決定する好適な方法は、当該分野で公知であり、イムノアッセイ（例えば、ウェスタンブロット法、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、サンドイッチイムノアッセイまたは免疫組織化学アッセイ）を含む。イムノアッセイの概説については、Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ Ｖｏｌｕｍｅ ３７：Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ａｓａｉ，ｅｄ．Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９３）；Ｂａｓｉｃ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ７ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｓｔｉｔｅｓ＆Ｔｅｒｒ，ｅｄｓ．（１９９１）を参照されたい。例えば、米国特許出願公開第２００７／０２１２７２３ Ａ１号、Ｓｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １０１：１１４６－１１５４（２００７）；及び国際特許出願公開番号ＷＯ／２０１２／０９４６５１及びＷＯ／２０１０／１２９９６４も参照されたい。

【０１２１】

いくつかの態様では、ＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＮＣ２は、電気泳動ポリペプチド分離（例えば、１次元または２次元電気泳動）において検出及び／または定量化することができる。電気泳動技術を使用してポリペプチドを検出する手段は、当業者に周知である（一般的に、Ｒ．Ｓｃｏｐｅｓ（１９８２）Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎ．Ｙ．；Ｄｅｕｔｓｃｈｅｒ，（１９９０）Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ Ｖｏｌ．１８２：Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．，Ｎ．Ｙ．を参照されたい）。いくつかの態様では、ウェスタンブロット（免疫ブロット）分析は、試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の存在を検出及び定量化するために使用される。この技術は、一般的に、試料ポリペプチドをゲル電気泳動により分子量に基づき分離すること、分離されたポリペプチドを好適な固体支持体（例えば、ニトロセルロースフィルター、ナイロンフィルター、または誘導体化ナイロンフィルター）へと移すこと、及び試料を被分析物と特異的に結合する抗体とインキュベートすることを含む。被分析物に特異的に結合する抗体は、直接標識されてよく、またあるいは、一次抗体のドメインに特異的に結合する標識された抗体（例えば、標識されたヒツジ抗マウス抗体）を使用してその後検出されてよい。

【０１２２】

いくつかの態様では、ＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２は、生体試料中で、イムノアッセイを使用して検出及び／または定量化することができる。イムノアッセイの概説については、Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ Ｖｏｌｕｍｅ ３７：Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ａｓａｉ，ｅｄ．Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９３）；Ｂａｓｉｃ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ７ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｓｔｉｔｅｓ＆Ｔｅｒｒ，ｅｄｓ．（１９９１）も参照されたい。いくつかの態様では、イムノアッセイは１つもしくは複数の抗ＩＬ２２及び／もしくは抗ＬＣＮ２抗体またはその抗原結合断片を使用することができ、これらはそれぞれヒトＩＬ２２またはヒトＬＣＮ２を認識する。

【０１２３】

いくつかの態様では、イムノアッセイは、サンドイッチイムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）またはサンドイッチ電気化学発光（ＥＣＬ）アッセイを含み、ここでは第一の抗ＩＬ２２もしくは抗ＬＣＮ２「捕捉」抗体またはその抗原結合断片を固体支持体に付着させ、試料または標準物からの抗原を捕捉抗体に結合させ、次いで第二の抗ＩＬ２２もしくは抗ＬＣＮ２「検出」抗体またはその抗原結合断片を添加して、酵素反応、ＥＣＬ反応、放射能、または他の検出法のいずれかにより検出する。

【０１２４】

いくつかの態様では、イムノアッセイは、以下のステップを含む。まず、捕捉抗体またはその断片を、固体支持体、例えば、マルチウェルプレートまたは当業者に公知の他のアッセイデバイスに結合させる。捕捉抗体を、ある期間、例えば一晩にわたって付着させ、次いで、未結合抗体を除去する。プレートを次いで洗浄して、任意の未結合捕捉抗体を除去することができる。プレートを次いでブロッキング溶液を用いて処理して、非特異的タンパク質を固体支持体の任意の未結合領域に結合させることができる。典型的なブロッキング溶液には、無関連タンパク質、例えば、脱脂粉乳または血清アルブミンが含まれる。プレートを次いで再度洗浄して、任意の未結合ブロッキング溶液を除去することができる。次に、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２を含有すると思われる試料を、プレートに加える。試料は、典型的には、連続的に希釈され、２通りまたは３通りでプレーティングされる。対照としては、標準量のＩＬ２２もしくはＬＣＮ２またはその好適な断片が含まれ、様々な陰性対照も含まれる。抗原を、捕捉抗体に、ある期間、例えば１時間にわたって室温で結合させる。インキュベーションの後、プレートを次いで洗浄して、任意の未結合抗原を除去することができる。次に、検出抗体を加える。検出抗体は、典型的には、捕捉抗体よりも、異なるＩＬ２２またはＬＣＮ２エピトープに結合する抗ＩＬ２２または抗ＬＣＮ

２抗体である。検出抗体を標識することまたは標識しないことも可能である。検出抗体を標識しない場合、標識された二次抗体の追加のさらなるステップが必要となり、これは当業者に周知である。

【０１２５】

検出抗体は、酵素、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼを用いて直接標識することができる、または酵素を結合させ得るタグを用いて標識することができる。例えば、検出抗体を、ビオチンにコンジュゲートさせることができ、酵素とコンジュゲートしたストレプトアビジンをビオチンタグに結合させることにより、次のステップにて酵素を付着させる。あるいは、検出抗体を、化学発光性、蛍光性、またはＥＣＬタグにコンジュゲートすることができる。後者の一例は、ルテニウムキレートである。インキュベーション後、プレートを次いで洗浄して、任意の未結合検出抗体を除去することができる。検出抗体の検出は、使用される検出抗体の種類に基づいて変動する方法により達成することができる。

【０１２６】

検出抗体をビオチンでタグ付けする場合、酵素とコンジュゲートしたストレプトアビジンを加え、未結合ストレプトアビジンを洗い落とし、例えば、分光光度計で読み取ることができる比色反応を提供する基質を加える。検出抗体をルテニウムキレートにコンジュゲートする場合、プレートに電流を流し、発光を測定する。

【０１２７】

本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２を検出するためのイムノアッセイは、競合または非競合のいずれであることもできる。非競合イムノアッセイは、捕捉された被分析物の量を直接測定するアッセイである。競合アッセイでは、試料中の被分析物の量は、試料中に存在する被分析物により捕捉薬剤から除外された（または競合により排除された）加えられた（外因性）標識被非分析物の量を測定することにより間接的に測定される。一つの競合アッセイでは、既知の量の、この場合は、標識ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２が試料に加えられ、試料を次いで捕捉薬剤と接触させる。抗体に結合した標識ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の量は、試料中に存在するＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の濃度と反比例する。

【０１２８】

いくつかの態様では、本方法は、患者試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルを直接測定し、その場合、絶対レベルは、例えば、精製された完全長またはＩＬ２２もしくはＬＣＮ２断片を使用してイムノアッセイ結果を標準曲線上にプロットすることにより算出される。検出抗体から検出されたシグナルを次いで、様々な標準及びプレート上に含まれた対照に基づいて定量化することができる。結果を標準曲線上にプロットすることにより、試験試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の絶対レベルを、例えば、ＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のｐｇもしくはｎｇ／ｍＬ、またはＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のｐｇもしくはｎｇ／ｍｇにて算出することができる。

【０１２９】

本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２に関する検出アッセイは、当業者に周知の標準的な方法に従って、（正もしくは負または被分析物の量として）スコア付けすることができる。スコア付けする具体的な方法は、アッセイ形式及び標識の選択に依存するだろう。例えば、ウェスタンブロットアッセイは、酵素標識により産生された着色産物を可視化することによりスコア付けすることができる。正しい分子量で明瞭に目視できる着色バンドまたは箇所は、正の結果としてスコア付けされ、一方で明瞭に目視できる箇所またはバンドの不在は負としてスコア付けされる。バンド及び箇所の強度は、被分析物濃度の定量的尺度を提供することができる。

【０１３０】

いくつかの態様では、本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカーの測定された発現レベルは、発現レベルの１つより多い測定に基づく代表発現レベルまたは平均発現レベルを表す。いくつかの態様では、測定された発現レベルは、同じ試料の発現レベルのいくつ

かの測定の代表または平均である。いくつかの態様では、測定された発現レベルは、同じ被験者から得られた同じ成分を含有する異なる試料の測定レベルのいくつかの測定の代表または平均である。いくつかの態様では、測定された発現レベルは、当業者に周知の技術を使用してＲＮＡ　Ｓｅｑ技術においてなされるように、分位値正規化される。

【０１３１】

「レベル」という用語は、本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカーに、例えば、「ＩＬ２２レベル」及び／または「ＬＣＮ２レベル」のように適用されるとき、生体試料中のバイオマーカー（タンパク質発現または遺伝子発現）の存在または発現を検出するために任意の分析方法を用いて行われ、生体試料中のバイオマーカーの、に関する、またはそれに対応する、存在、不在、絶対量または濃度、相対量または濃度、力価、発現レベル、測定されたレベルの比率等を示す測定値を指す。

【０１３２】

「値」または「レベル」の正確な性質は、ＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２を検出するために採用される特定の分析方法（例えば、イムノアッセイ、質量分析法、ｉｎ　ｖｉｖｏ分子イメージング、遺伝子発現プロファイリング、アプタマーに基づくアッセイ等）の特定の設計及び構成要素に依存する。例えば、米国特許第２０１０／００２２１７５２号を参照されたい。

【０１３３】

ＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）への言及とともに本明細書で用いるとき、「上昇したレベル」、「増加したレベル」、「より高いレベル」、または「高レベル」という用語は、対照試料において測定されたバイオマーカーの発現レベルもしくは範囲（「正常レベル」）、または本明細書に開示の特定の閾値（例えば、実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを含むＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、ＩＬ２２血清タンパク質に関して約１５．６ｐｇ／ｍＬ、及び／または実施例３に記載のＬＣＮ２イムノアッセイを含むＬＣＮ２イムノアッセイを使用して測定して、ＬＣＮ２血清タンパク質に関して約２１５ｎｇ／ｍＬが含まれる）よりも高い生体試料（例えば、血清）中のレベルを指す。

【０１３４】

ＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）への言及とともに本明細書で用いるとき、「低下したレベル」、「減少したレベル」、「低減したレベル、」または「低レベル」という用語は、対照試料において測定されたバイオマーカーの発現レベルもしくは範囲（「正常レベル」）、または本明細書に開示の特定の閾値（実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを含むＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、ＩＬ２２血清タンパク質に関して約１５．６ｐｇ／ｍＬ、及び／または実施例３に記載のＬＣＮ２イムノアッセイを含むＬＣＮ２イムノアッセイを使用して測定して、ＬＣＮ２血清タンパク質に関して約２１５ｎｇ／ｍＬが含まれる）よりも低い生体試料（例えば、血清）中のレベルを指す。

【０１３５】

本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）に関する正常レベルまたは範囲は、標準慣行に従って定義することができる。ゆえに、特定の生体試料中で測定されたレベルは、類似する正常試料において決定されたレベルまたはレベルの範囲と比較することができる。この文脈では、正常試料または対照試料は、例えば、ＩＬ２３媒介疾患または障害の検出可能な症状を有さない個体から得た試料となる。ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルは、試験試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のそれぞれのレベルが、正常試料、対照試料、または本明細書に開示の特定の閾値レベル（例えば、実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを含むＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、ＩＬ２２血清タンパク質に関して約１５．６ｐｇ／ｍＬ、及び／または実施例３に記載のＬＣＮ２イムノアッセイを含むＬＣＮ２イムノアッセイを使用して測定して、ＬＣＮ２血清タンパク質に関して約２１５ｎｇ／ｍＬが含まれる）より高いレベルまたは範囲で存在するときに、上昇したと言われる。

【０１３６】
いくつかの態様では、本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）のレベルは、それが、正常試料もしくは対照試料、または本明細書に開示の特定の閾値レベルよりも少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％高い場合に、上昇したまたは高いとみなされる。

【０１３７】
いくつかの態様では、本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）のレベルは、それが、正常試料もしくは対照試料、または本明細書に開示の特定の閾値レベルよりも少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％低い場合に、減少したまたは低いとみなされる。

【０１３８】
本明細書で用いるとき、「閾値レベル」（またあるいは、本明細書にて「閾値」または「所定の閾値レベル」）という用語は、比較目的の対象となり得る物質、例えば、ＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルを指す。いくつかの態様では、閾値レベルは、健常（疾患を有さない）被験者の対照集団から採取した試料からのタンパク質または核酸の発現レベルのレベルの代表値として表されるタンパク質または核酸の発現レベルであってよい。いくつかの態様では、閾値レベルは、同じ被験者における異なる時点でのレベル、例えば、本アッセイの前、例えば、被験者が疾患を発症する前または治療を開始する前に決定されたレベルであってよい。一般に、試料は、共通因子により正規化される。例えば、体液試料は、体液体積により正規化され、細胞含有試料は、タンパク質含量または細胞数により正規化される。別の態様では、閾値レベルは、対応する対照試料または、例えば、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置に応答しない被験者の対照群における同じバイオマーカーの発現のレベルも指す。

【０１３９】
いくつかの態様では、ＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の発現レベルは、閾値レベル（またあるいは本明細書の「所定の閾値レベル」）と比較される。ゆえに、本明細書で用いるとき、「閾値レベル」または「所定の閾値レベル」という用語は、それに対してタンパク質または核酸の測定された発現レベルが比較されるカットオフまたは閾値である。

【０１４０】
既知の対照試料に対する比較に基づき、ＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２に関する「閾値レベル」を決定することができ、そのそれぞれのＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の閾値レベルを超えるまたは下回る検査試料は、試料を採取された患者がＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置から利益を得る可能性があることを示す。

【０１４１】
いくつかの態様では、ＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）閾値レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）は、試料

の種類（例えば、血清、肺組織、皮膚）、疾患の種類（例えば、喘息、ＩＰＦ、ＣＯＰＤ、クローン病、ＵＣ、またはアトピー性皮膚炎）、及びいくつかの場合では、使用されるアッセイに対してあらかじめ決められている及び適合していることができる。

【０１４２】

実施例に記載するように、中程度から重度クローン病患者の集団からの血清試料から実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを使用して定量化したＩＬ２２タンパク質レベルは、１５．６ｐｇ／ｍＬ（試験における患者の集団のＩＬ２２レベルの中央値）以上の高いまたは上昇したＩＬ２２レベルを有する患者が、抗ＩＬ２３抗体に対して増加した臨床応答を有した一方で、１５．６ｐｇ／ｍＬ未満の低いまたは減少したＩＬ２２レベルを有する患者はプラセボ群のそれと同様の減少した臨床応答を有したことを示す。実施例２～４；図４、６及び８を参照されたい。従って、本明細書に開示の方法のいくつかの態様では、所定のＩＬ２２閾値レベルは、実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で約１５．６ｐｇ／ｍＬ　ＩＬ２２タンパク質発現である。いくつかの他の態様では、所定のＩＬ２２閾値レベルは、実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、ＩＬ２３媒介疾患を有する複数の患者から測定した血清中のＩＬ２２の約中央値である。いくつかの態様では、「低レベルのＩＬ２２」（ＩＬ２２低）は、実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で約１５．６ｐｇ／ｍＬ　ＩＬ２２タンパク質発現の中央値を下回る値であると定義される。いくつかの態様では、「高レベルのＩＬ２２」（ＩＬ２２高）は、実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で約１５．６ｐｇ／ｍＬ　ＩＬ２２タンパク質発現の中央値以上の値であると定義される。

【０１４３】

いくつかの態様では、所定のＩＬ２２閾値レベルは、実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で約１５．６ｐｇ／ｍＬ＋／－１０ｐｇ／ｍＬ　ＩＬ２２タンパク質発現である。従って、ＩＬ２２閾値レベルは、約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５または２６ｐｇ／ｍＬであることができる。いくつかの態様では、「低レベルのＩＬ２２」（ＩＬ２２低）は、これらの閾値レベルの１つを下回る値であると定義され、一方で「高レベルのＩＬ２２」（ＩＬ２２高）は、同じ閾値レベル以上の値であると定義される（すなわち、閾値レベルを２０ｐｇ／ｍＬとした場合、低レベルのＩＬ２２は、２０ｐｇ／ｍＬ未満となり、高レベルのＩＬ２２は、２０ｐｇ／ｍＬ以上となる）。

【０１４４】

いくつかの態様では、所定のＩＬ２２閾値は、表４に報告する２番目、３番目、４番目、５番目、６番目、７番目または８番目の十分位数のＩＬ２２ベースラインレベルに対応する。いくつかの態様では、所定のＩＬ２２閾値レベルは、実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で約７．９ｐｇ／ｍＬ、約１１．３ｐｇ／ｍＬ、約１２．７ｐｇ／ｍＬ、約１５．６ｐｇ／ｍＬ、約１９．６ｐｇ／ｍＬ、約２３．１ｐｇ／ｍＬ、約３１．４ｐｇ／ｍＬまたは約４６．８ｐｇ／ｍＬ　ＩＬ２２タンパク質発現である。いくつかの態様では、「低レベルのＩＬ２２」（ＩＬ２２低）は、これらの閾値レベルの１つを下回る値であると定義され、一方で「高レベルのＩＬ２２」（ＩＬ２２高）は、同じ閾値レベル以上の値であると定義される。

【０１４５】

いくつかの態様では、所定のＩＬ２２閾値レベルは、実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で７．９ｐｇ／ｍＬ～３１．４ｐｇ／ｍＬ、例えば、約８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、または３１ｐｇ／ｍＬの濃度のＩＬ２２に対応する。

【０１４６】

実施例に記載するように、中程度から重度クローン病患者の集団からの血清試料から実施例３に記載のＬＣＮ２イムノアッセイを使用して定量化したＬＣＮ２タンパク質レベル

は、２１５ｎｇ／ｍＬ（試験における患者の集団のＬＣＮ２レベルの中央値）以上の高いまたは上昇したＬＣＮ２レベルを有する患者が、抗ＩＬ２３抗体に対して増加した臨床応答を有した一方で、２１５ｎｇ／ｍＬ未満の低いまたは減少したＬＣＮ２レベルを有する患者は減少した臨床応答を有したことを示す。実施例２～４；図５及び６を参照されたい。従って、本明細書に開示の方法のいくつかの態様では、所定のＬＣＮ２閾値レベルは、実施例３に記載のＬＣＮ２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で約２１５ｎｇ／ｍＬ　ＬＣＮ２タンパク質発現である。いくつかの他の態様では、所定のＬＣＮ２閾値レベルは、実施例３に記載のＬＣＮ２イムノアッセイを使用して測定して、ＩＬ２３媒介疾患を有する複数の患者から測定される血清中のＬＣＮ２の約中央値である。いくつかの態様では、「低レベルのＬＣＮ２」（ＬＣＮ２低）は、実施例３に記載のＬＣＮ２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で約２１５ｎｇ／ｍＬ　ＬＣＮ２タンパク質発現の中央値を下回る値であると定義される。いくつかの態様では、「高レベルのＬＣＮ２」（ＬＣＮ２高）は、実施例３に記載のＬＣＮ２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で約２１５ｎｇ／ｍＬ　ＬＣＮ２タンパク質発現の中央値以上の値であると定義される。

【０１４７】

いくつかの態様では、所定のＬＣＮ２閾値レベルは、実施例３に記載のＬＣＮ２イムノアッセイを使用して測定して、約２１５ｎｇ／ｍＬ＋／－７０ｎｇ／ｍＬ　ＬＣＮ２タンパク質発現である。従って、ＬＣＮ２閾値レベルは、約１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５、２００、２０５、２１０、２１５、２２０、２２５、２３０、２３５、２４０、２４５、２５０、２５５、２６０、２６５、２７０、２７５、２８０または２８５ｎｇ／ｍＬであることができる。いくつかの態様では、「低レベルのＬＣＮ２」（ＬＣＮ２低）は、これらの閾値レベルの１つを下回る値であると定義され、一方で「高レベルのＬＣＮ２」（ＬＣＮ２高）は、同じ閾値レベル以上の値であると定義される（すなわち、閾値レベルを２５０ｎｇ／ｍＬとした場合、低レベルのＬＣＮ２は、２５０ｎｇ／ｍＬ未満となり、高レベルのＬＣＮ２は、２５０ｎｇ／ｍＬ以上となる）。

【０１４８】

いくつかの態様では、所定のＬＣＮ２閾値は、表５に報告する１番目、２番目、３番目、４番目、５番目、６番目または７番目の十分位数のＬＣＮ２ベースラインレベルに対応する。いくつかの態様では、所定のＬＣＮ２閾値レベルは、実施例３に記載のイムノアッセイを使用して測定して、血清中で約１４２．８ｎｇ／ｍＬ、約１６３．６ｎｇ／ｍＬ、約１８４．３ｎｇ／ｍＬ、約２０１．３ｎｇ／ｍＬ、約２１４．６ｎｇ／ｍＬ、約２３３．４ｎｇ／ｍＬ、約２６１．１ｎｇ／ｍＬ、約２９４．８ｎｇ／ｍＬ、または約３２６．６ｎｇ／ｍＬ　ＬＣＮ２タンパク質発現である。いくつかの態様では、「低レベルのＬＣＮ２」（ＬＣＮ２低）は、これらの閾値レベルの１つを下回る値であると定義され、一方で「高レベルのＬＣＮ２」（ＬＣＮ２高）は、同じ閾値レベル以上の値であると定義される。

【０１４９】

いくつかの態様では、所定のＬＣＮ２閾値レベルは、実施例３に記載のＬＣＮ２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で１４３ｎｇ／ｍＬ～２６１ｎｇ／ｍＬ、例えば、約１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５、２００、２０５、２１０、２１５、２２０、２２５、２３０、２３５、２４０、２４５、２５０、２５５または２６０ｎｇ／ｍＬの濃度のＬＣＮ２に対応する。

【０１５０】

いくつかの態様では、閾値レベルは、試料中のＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）の存在または不在を検出するために使用される市販のイムノアッセイの製造業者のマニュアルに報告されている通りに健常ボランティアから得られた試料から測定された代表または平均発現レベルである。例えば、ＩＬ２２またはＬＣＮ２を定量化するための固相サンドイッチＥＬＩＳＡキットは、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓから入手可能である（ヒトＩＬ２２　Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ（登録商標）ＥＬＩＳＡキッ

ト（カタログ番号Ｄ２２００）；またはヒトリポカリン－２／ＮＧＡＬ　ＱＵＡＮＴＩＫＩＮＥ（登録商標）ＥＬＩＳＡキット（カタログ番号ＤＬＣＮ２０／ＳＬＣＮ２０／ＰＤＬＣＮ２０）。ヒトＩＬ２２　Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ（登録商標）ＥＬＩＳＡキット及びヒトリポカリン－２／ＮＧＡＬ　Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ（登録商標）ＥＬＩＳＡキットに関するＲ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓの製造業者のマニュアルは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。従って、ヒトＩＬ２２　Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ（登録商標）アッセイの製造業者のマニュアルに示される通りに、明らかに健常なボランティアからの血清中のＩＬ２２レベル（ｎ＝５３）、ＥＤＴＡ血漿（ｎ＝５１）、ヘパリン血漿（ｎ＝５３）及び尿（ｎ＝４２）を、ＩＬ２２　Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ（登録商標）イムノアッセイを使用して評価し、ＩＬ２２平均値は、それぞれ、血清では３５．７ｐｇ／ｍＬ、ＥＤＴＡ血漿では２９．３ｐｇ／ｍＬ、ヘパリン血漿では３１．７ｐｇ／ｍＬ、及び尿では３５．２ｐｇ／ｍＬであった。従って、本明細書に開示の方法のいくつかの態様では、所定のＩＬ２２閾値レベルは、血清では約３５．７ｐｇ／ｍＬ、ＥＤＴＡ血漿では約２９．３ｐｇ／ｍＬ、ヘパリン血漿では約３１．７ｐｇ／ｍＬ、及び／または尿では約３５．２ｐｇ／ｍＬであり、これらは、そのそれぞれの試料に関する製造業者の使用説明書に従い、ヒトＩＬ２２　Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ（登録商標）ＥＬＩＳＡキット（カタログ番号Ｄ２２００；Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）によって測定される。同様に、ヒトＬＣＮ２　Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ（登録商標）アッセイの製造業者のマニュアルに示される通りに、明らかに健常なボランティアからの血清（ｎ＝３５）、ヘパリン血漿（ｎ＝３５）、唾液（ｎ＝９）及び尿（ｎ＝１９）中の検出可能なＬＣＮ２レベルは、ＬＣＮ２　Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ（登録商標）イムノアッセイを使用して評価し、ＬＣＮ２平均値は、それぞれ、血清では１１９ｎｇ／ｍＬ、ヘパリン血漿では９４ｎｇ／ｍＬ、唾液では３２０ｎｇ／ｍＬ、及び尿では９．９４ｎｇ／ｍＬであった。従って、本明細書に開示の方法のいくつかの態様では、所定のＬＣＮ２閾値レベルは、血清では約１１９ｎｇ／ｍＬ、ヘパリン血漿では約９４ｎｇ／ｍＬ、唾液では約３２０ｎｇ／ｍＬ、及び尿では約９．９４ｎｇ／ｍＬであり、これらは、そのそれぞれの試料に関する製造業者の使用説明書に従い、ヒトリポカリン－２／ＮＧＡＬ　Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ（登録商標）ＥＬＩＳＡキット（カタログ番号ＤＬＣＮ２０／ＳＬＣＮ２０／ＰＤＬＣＮ２０；Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）により測定される。

【０１５１】

いくつかの態様では、試料中で測定されるＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）の発現レベルは、閾値レベルまたは閾値を超えるまたは下回る。試料中で測定されるＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）の発現レベルが閾値レベルまたは閾値を超えるまたは下回るこれらの態様では、発現レベルは、試料を採取された患者が、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置から利益を得るまたは得ない可能性があることを示すことができる。測定された発現レベルが閾値レベルまたは閾値を超えるまたは下回る程度は、任意の程度であってよい。例示的な態様では、測定された発現レベルは、閾値レベルよりも少なくともまたは約１０％高いまたは低い、（例えば、閾値レベルよりも少なくともまたは約１５％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約２０％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約２５％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約３０％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約３５％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約４０％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約４５％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約５０％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約５５％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約６０％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約６５％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約７０％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約７５％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約８０％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約８５％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともまたは約９０％高いまたは低い、閾値レベルよりも少なくともま

たは約９５％高いまたは低い）。例示的な態様では、測定された発現レベルは、閾値レベルよりも少なくとも２倍高いもしくは低い、閾値レベルよりも少なくとも３倍高いもしくは低い、閾値レベルよりも少なくとも４倍高いもしくは低い、閾値レベルよりも少なくとも５倍高いもしくは低い、閾値レベルよりも少なくとも６倍高いもしくは低い、閾値レベルよりも少なくとも７倍高いもしくは低い、閾値レベルよりも少なくとも８倍高いもしくは低い、閾値レベルよりも少なくとも９倍高いもしくは低い、または閾値レベルよりも少なくとも１０倍高いもしくは低い。

【０１５２】

上記のように、本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）のレベルは、当該分野で公知の方法を使用して決定することができる。当業者は、上に開示するＱｕａｎｔｉｋｉｎｅ（登録商標）アッセイに加えて、実施例、特に実施例３に記載の方法及びイムノアッセイを含む、本項を通して記載する閾値レベルを当業者が決定することを可能にするだろう多くの方法が当該分野で利用可能であることを理解するだろう。

【０１５３】

いくつかの態様では、ＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）の所定の閾値レベルは、被験者（例えば、複数の正常な健常患者、非ＩＬ２３媒介疾患を有する患者及び／またはＩＬ２３媒介疾患を有する患者）の集団におけるある特定の百分位値数値に関して定義される。いくつかの態様では、ＩＬ２２に関する所定の閾値レベルは、１０番目、１５番目、２０番目、２５番目、３０番目、３５番目、４０番目、４５番目、５０番目、５０番目、５５番目、６０番目、６５番目、７０番目、７５番目、８０番目、８５番目、または９０番目の百分位値数に対応する。いくつかの態様では、ＬＣＮ２に関する所定の閾値レベルは、１０番目、１５番目、２０番目、２５番目、３０番目、３５番目、４０番目、４５番目、５０番目、５０番目、５５番目、６０番目、６５番目、７０番目、７５番目、８０番目、８５番目、もしくは９０番目の百分位値数に対応する。

【０１５４】

ＩＬ２３経路バイオマーカーの閾値レベル、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２閾値レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）は、アッセイの性質、例えば、使用される捕捉及び検出抗体、供給源、純度、ならびに標準物の組成、等に基づいて変動することができる。

【０１５５】

一態様では、患者がＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置から利益を得ることができるか否かを決定するために任意無作為の閾値レベルを使用する代わりに、患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルを、１つまたは複数の対照ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルと比較することができる。この態様に従い、試験試料（例えば、ＩＬ２３媒介疾患または障害に罹患している患者からの試料）を、１つまたは複数の対照試料（例えば、正常な健常個体から採取した試料、同じ患者から早期に採取された試料、患者の疾患の非ＩＬ２３媒介性サブセット、例えば、喘息、ＣＯＰＤ、ＩＰＦ、クローン病、ＵＣ、もしくはアトピー性皮膚炎を有する患者から採取した試料、所定の標準量の単離されたＩＬ２２もしくはＬＣＮ２、またはそれらの組み合わせ）と比較する。

【０１５６】

結果は、対照ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルと比較した患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）における増加率（％）または低減率（％）を決定するために、対照試料に対する比率として表すことができる。対照試料は、患者試料と一致する対、例えば、患者試料が全血である場合に全血、患者試料が血清である場合に血清、患者試料が血漿である場合に血漿、患者試料が唾液である場合に唾液、患者試料が尿である場合に尿、患者試料が痰である場合に痰、患

者試料が気管支肺胞洗浄液である場合に気管支肺胞洗浄液、患者試料が肺組織である場合に肺組織、または患者試料が皮膚である場合に皮膚のうちのの１つまたは複数であることができる。一度決定されたら、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２発現レベルは、患者の診療記録に記録することができる。

【０１５７】

特定の態様では、高レベルのＩＬ２２（実施例３に開示するＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で少なくとも約１５．６ｐｇ／ｍＬ）、及び／または高レベルのＬＣＮ２（実施例３に開示するＬＣＮ２イムノアッセイを使用して測定して、少なくとも約２１５ｎｇ／ｍＬ）は、ＩＬ２３媒介疾患（例えば、ＣＤを含む）を有する患者におけるＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）に対する正の臨床応答の予測因子である。一態様では、高レベルのＩＬ２２は、実施例３に開示するＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、約７．９ｐｇ／ｍＬ～約３１．４ｐｇ／ｍＬ間の値である。一態様では、高レベルのＬＣＮ２は、実施例３に開示するＬＣＮ２イムノアッセイを使用して測定して、約１４３ｐｇ／ｍＬ～約２６１ｐｇ／ｍＬ間の値である。

【０１５８】

特定の態様では、実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で約７．９ｐｇ／ｍＬ、約１１．３ｐｇ／ｍＬ、約１２．７ｐｇ／ｍＬ、約１５．６ｐｇ／ｍＬ、約１９．６ｐｇ／ｍＬ、約２３．１ｐｇ／ｍＬ、約３１．４ｐｇ／ｍＬもしくは約４９．８ｐｇ／ｍＬ　ＩＬ２２タンパク質発現を超えるＩＬ２２のレベル、及び／または実施例３に開示するＬＣＮ２イムノアッセイに従って測定して、約１４２．８ｎｇ／ｍＬ、約１６３．６ｎｇ／ｍＬ、約１８４．３ｎｇ／ｍＬ、約２０１．３ｎｇ／ｍＬ、約２１４．６ｎｇ／ｍＬ、約２３３．４ｎｇ／ｍＬ、約２６１．１ｎｇ／ｍＬ、約２９４．８ｎｇ／ｍＬ、もしくは約３２６．６ｎｇ／ｍＬ　ＬＣＮ２発現を超えるＬＣＮのレベル２は、ＩＬ２３媒介疾患（例えば、ＣＤを含む）を有する患者におけるＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）に対する正の臨床応答の予測因子である。

【０１５９】

一態様では、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）の投与は、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）の最初の投与後に、少なくとも１００点のクローン病活動指数（ＣＤＡＩ）応答スコア減少、または１５０点未満への総ＣＤＡＩスコアの減少をもたらす。

【０１６０】

他の態様では、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）の投与は、単回または複数回用量の抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片の投与後に、少なくとも１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、または１５０点のクローン病活動指数（ＣＤＡＩ）応答スコア減少をもたらす。

ＩＶ．ＩＬ２３アンタゴニスト

本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）を使用して、例えば、ＩＬ２３媒介疾患または障害に罹患している患者をＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた、処置のために選択する、処置を施す、処置をモニターする、または処置を開始する、修正するもしくは終

えるか否かに関する決定をなすか否かを決定することができる。
【０１６１】
本明細書で用いるとき、「ＩＬ２３アンタゴニスト」という用語は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏのいずれかでＩＬ２３の発現、活性もしくは半減期に、またはＩＬ２３媒介疾患もしくは障害、例えば、ＣＤを有する対象におけるＩＬ２３により引き起こされるまたは悪化される症状、病理、または続発症に影響を与えることができる、任意の薬剤を指す。ＩＬ２３アンタゴニストは、本明細書に定義する任意の治療剤であることができ、これは、直接的もしくは間接的にＩＬ２３活性を阻害する、軽減する、もしくは中和する、ＩＬ２３発現を阻害するもしくは減少させる、ＩＬ２３半減期を減少させることができる、またはＩＬ２３に起因する症状の悪化を防ぐことができる。ある特定の態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、抗ＩＬ２３モノクローナル抗体である。
【０１６２】
本明細書に企図される特定のＩＬ２３アンタゴニストは、ＩＬ２３と特異的に結合し阻害するが、ＩＬ１２を阻害しない。本開示のＩＬ２３アンタゴニストまたは結合剤（例えば、及びＭＥＤＩ２０７０などの抗体）は、それが標的部位に、参照分子の標的部位への結合をある程度遮断する程度まで優先的に結合する場合、参照分子（例えば、異なるＩＬ２３アンタゴニストまたは結合剤）の所与の標的部位への結合を競合的に阻害する。競合的阻害は、当該分野で公知の任意の方法、例えば、競合ＥＬＩＳＡアッセイにより決定することができる。本開示のＩＬ２３アンタゴニストまたは結合剤（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの抗体）は、参照分子の所与エピトープへの結合を、少なくとも約９０％、少なくとも約８５％、少なくとも約８０％、少なくとも約７５％、少なくとも約７０％、少なくとも約６５％、少なくとも約６０％、少なくとも約５５％、または少なくとも５０％競合的に阻害すると言われることができる。
【０１６３】
いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニット、ＩＬ２３のｐ４０サブユニット、または両方を標的とする抗ＩＬ２３抗体である。企図される例示的なＩＬ２３アンタゴニストは、抗ＩＬ２３抗体ＭＥＤＩ２０７０であり、これはＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする。ＭＥＤＩ２０７０は、完全ヒト、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞由来の、免疫グロブリンＧ２（ＩｇＧ２）モノクローナル抗体（ＭＡｂ）であり、ヒトＩＬ２３に高い親和性で特異的に結合し、ＩＬ２３がＩＬ２３受容体と相互作用することを防ぐ。この分子は、ヘテロ四量体であり、ＩｇＧ２サブクラスの２本の重鎖及びラムダサブクラスの２本の軽鎖からなり、これらは、ジスルフィド結合を通して共有結合される。国際公開番号ＷＯ２０１１／０５６６００を参照されたく、これは参照により本明細書に組み込まれる。
【０１６４】
ＭＥＤＩ２０７０は、配列番号１５の重鎖及び配列番号１６の軽鎖を含む。ＭＥＤＩ２０７０は、それぞれ、配列番号３１、３２及び３３に対応する配列を有する、ＶＨ－ＣＤＲ１、ＶＨ－ＣＤＲ２及びＶＨ－ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域（配列番号５）を含む。ＭＥＤＩ２０７０は、それぞれ、配列番号３４、３５、及び３６に対応する配列を有するＶＬ－ＣＤＲ１、ＶＬ－ＣＤＲ２及びＶＬ－ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（配列番号６）を含む。
【０１６５】
本明細書で用いるとき、「ＭＥＤＩ２０７０」という用語は、インタクトなＭＥＤＩ２０７０免疫グロブリンのみでなく、そのＭＥＤＩ２０７０抗原結合断片、変異体、もしくは誘導体、ＭＥＤＩ２０７０と同じＩＬ２３エピトープに結合する抗体もしくはその断片、またはＭＥＤＩ２０７０のＩＬ２３への結合を競合的に阻害する抗体もしくは断片も指す。アミノ酸配列において、特に可変領域において、またはそのＣＤＲにおいて（しかし、定常領域における変動も企図される）ＭＥＤＩ２０７０と同一または類似する抗体（またはその断片）が企図される。例えば、一態様では、ＭＥＤＩ２０７０は、本明細書に開示のＭＥＤＩ２０７０ポリペプチドのそれ（ＭＥＤＩ２０７０の重鎖、ＭＥＤＩ２０７０

の軽鎖）と約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９２％、約９５％、約９８％、約９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を有するポリペプチドを表す。いくつかの態様では、ＭＥＤＩ２０７０は、ＭＥＤＩ２０７０の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つまたは６つの相補性決定領域を含む、単離されたＩＬ２３特異的抗原結合タンパク質である。

【０１６６】

企図される別の例示的なＩＬ２３アンタゴニストは、配列番号４３のＶＨ及び／または配列番号４４のＶＬを含むＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とするＩＬ２３抗体である。いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、配列番号４３からのＶＨ－ＣＤＲ１、ＶＨ－ＣＤＲ２及びＶＨ－ＣＤＲ３（すなわち、配列番号４５～４７）を含む重鎖可変領域、ならびに／または配列番号４４からのＶＬ－ＣＤＲ１、ＶＬ－ＣＤＲ２及びＶＬ－ＣＤＲ３（すなわち、配列番号４８～５０）を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、配列番号４３のＶＨ及び配列番号４４のＶＬを含む抗体と同じＩＬ２３エピトープに結合する。いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、配列番号４３のＶＨ及び配列番号４４のＶＬを含む抗体のＩＬ２３に対する結合を競合的に阻害する。特に可変領域において、またはそのＣＤＲにおいて（しかしながら、定常領域における変動も企図される）配列番号４３のＶＨ及び／または配列番号４４のＶＬに対してアミノ酸配列において同一または類似するＶＨ及び／またはＶＬドメインを含む抗体（またはその断片）が企図される。例えば、一態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、配列番号４３のＶＨ及び／または配列番号４４のＶＬに対して、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９２％、約９５％、約９８％、約９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を有するポリペプチドである。いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニスト、配列番号４３のＶＨ及び／または配列番号４４のＶＬの少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、または６つの相補性決定領域を含む単離されたＩＬ２３特異的抗原結合タンパク質である。

【０１６７】

「ＩＬ２３アンタゴニスト」という用語は、例えば、ＵＳ７４９１３９１、ＵＳ７８０７４１４、ＵＳ７８７２１０２、ＵＳ７８０７１６０、ＵＳ８３６２２１２、ＵＳ７９３５３４４；ＵＳ７７９０８６２；ＵＳ２０１２２８２２６９、ＵＳ２００９０１２３４７９、ＵＳ２０１２０１２８６８９、ＵＳ２０１２２６４９１７、ＷＯ１９９９０５２８０、ＷＯ２００７０２４４８４６、ＷＯ２００７０２７７１４、ＷＯ２００７０７６５２４、ＷＯ２００７１４７０１９、ＷＯ２００８１０３４７３、ＷＯ２００８１０３４３２、ＷＯ２００９０４３９３３、ＷＯ２００９０８２６２４、ＷＯ１２００９７６０に記載のＩＬ２３を標的とする抗体も包含し、これらは全て、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの態様では、「ＩＬ２３アンタゴニスト」は、引用文献に開示される抗体のＣＤＲ配列の１つ、２つ、３つ、４つ、５つまたは６つを含む抗体及びその抗原断片（例えば、ｓｃＦｖなどの構築物を含む）を包含する。いくつかの態様では、「ＩＬ２３アンタゴニスト」は、ＩＬ２３への結合に関して引用文献に開示される抗体と競合する抗体及びその抗原断片（例えば、ｓｃＦｖなどの構築物を含む）を包含する。

【０１６８】

いくつかの特定の態様では、「ＩＬ２３アンタゴニスト」という用語は、ウステキヌマブ（ＣＮＴＯ－１２７５、ＳＴＥＬＡＲＡ（登録商標））（配列番号１７、１８）、ブリアキヌマブ（ＡＢＴ－８７４）（配列番号２５、２６）、グセルクマブ（ＣＮＴＯ－１９５９）、チルドラキヌマブ（ＭＫ－３２２２；ＳＣＨ－９００２２２）（配列番号２７、２８）、ＢＩ－６５５０６６（Ｋｒｕｅｇｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３６：１１６－１２４（２０１５）を参照されたい）、ＬＹ－３０７４８２８（Ｇａｆｆｅｎ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １４：５８５－６００，（２０１４）を参照されたい）、またはそれらのそれぞれのＣＤＲ配列の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ及び／もしくは６つを含むその抗原結合断片を表す。

【０１６９】
本開示のＩＬ－２３アンタゴニストは、ＩＬ１７Ａ、ＩＬ１７Ｆ、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１β、ＩＬ－６及びＴＧＦ－βを含むがこれらに限定されない、他のサイトカイン（例えば、抗体）の１つまたは複数のアンタゴニストと組み合わせて使用することもできる。例えば、Ｖｅｌｄｈｏｅｎ，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　２４：１７９－１８９（２００６）；Ｄｏｎｇ，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６（４）：３２９－３３３（２００６）を参照されたい。
【０１７０】
様々な態様では、本明細書に開示のＩＬ－２３アンタゴニストは、抗体の抗原結合断片、例えば、本明細書において言及するＩＬ－２３アンタゴニスト抗体のいずれかの断片を含む。かかる断片には、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ナノボディ、及びダイアボディが含まれるがこれらに限定されない。
【０１７１】
「ＩＬ２３アンタゴニスト」という用語は、アンタゴニスト、例えば、アプタマー（例えば、米国特許出願公開第２００７０６６５５０号）、ペプチド（例えば、Ｑｕｉｎｉｏｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｍ　Ｊ　Ｐｈｙｓｉｏｌ　Ｒｅｇｕｌ　Ｉｎｔｅｇｒ　Ｃｏｍｐ　Ｐｈｙｓｉｏｌ．２０１４　Ｎｏｖ　１５；３０７（１０）：Ｒ１２１６－３０に開示されるもの）、ＩＬ－２３受容体に対して経口的に安定なペプチド、または小分子阻害剤（例えば、Ｓｙｎｔａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ’　ＳＴＡ－５３２６）も包含する。
Ｖ．ＩＬ２３経路バイオマーカーレベルに基づくＩＬ２３媒介疾患の診断、処置、及びモニタリングの方法
ＩＬ２３媒介疾患（例えば、ＣＤ）を有する対象において差次的に発現されるＩＬ２３経路バイオマーカーは、対象がある特定の治療法、例えば、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いて処置されるときの臨床的転帰を予測するために適用することができる。
【０１７２】
いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ＩＬ２３のｐ１９サブユニット（配列番号１３）、ＩＬ２３のｐ４０サブユニット（配列番号１４）、または両方に特異的に結合することができる抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片、例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする抗ＩＬ２３抗体ＭＥＤＩ２０７０である。
【０１７３】
いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の重鎖（ＨＣ）（配列番号１５）及び／もしくは軽鎖（配列番号１６）、またはその抗原結合断片、変異体、もしくは誘導体を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の重鎖可変領域（ＶＨ）（配列番号５）及び／または軽鎖可変領域（ＶＬ）（配列番号６）を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の相補性決定領域（配列番号３１～３６）の少なくとも１つを含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４３の配列を含むＶＨ領域及び／または配列番号４４の配列を含むＶＬ領域、またはその抗原結合断片、変異体もしくは誘導体を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４５～４７（配列番号４３のＶＨのＣＤＲ）及び／または配列番号４８～５０（配列番号４４のＶＬのＣＤＲ）の相補性決定領域の少なくとも１つを含む。
【０１７４】
他の態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ウステキヌマブもしくはブリアキヌマブ（ＩＬ２３のｐ４０サブユニットを標的とする）、グセルクマブ、チルドラキズマブ、ＢＩ－６５５０６６もしくはＬＹ－３０７４８２８（ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする）、その抗原結合断片、またはそれらの組み合わせから選択される抗ＩＬ２３抗体で

ある。他の態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ＩＬ２３への結合に関して、ウステキヌマブもしくはブリアキヌマブ（ＩＬ２３のｐ４０サブユニットを標的とする）、グセルクマブ、チルドラキズマブ、ＢＩ－６５５０６６もしくはＬＹ－３０７４８２８（ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする）、その抗原結合断片、またはそれらの組み合わせから選択される抗体と競合する分子（例えば、抗体）である。

【０１７５】

この知見を適用して、例えば、処置を決定する新しい方法（例えば、患者をある特定の治療のために候補として選択することにより）、ＩＬ－２３媒介疾患を処置する方法、治療剤（例えば、抗ＩＬ２３抗体）がＩＬ２３媒介疾患及び障害を処置することの有効性をモニタリングする方法、または処方、投薬レジメン、もしくは投与経路を調節する方法を考案することができる。

【０１７６】

本明細書に開示の方法は、１つまたは複数のＩＬ２３経路バイオマーカーの対象の発現レベルに少なくとも一部基づいて、例えば、ＣＤなどのＩＬ２３媒介疾患に関する予防法及び／または処置を処方する、開始する、及び／または変更することを含む。特定の態様では、かかるＩＬ２３経路バイオマーカーは、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２である。

【０１７７】

本開示は、ＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者をＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）の投与を含む治療レジメンを用いて処置するか否かを決定する方法であって、（ａ）患者から採取した試料中の少なくとも１つのＩＬ２３経路バイオマーカーのレベルを測定するまたは臨床検査室に測定するように指示すること、及び（ｂ）患者が、所定の閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料におけるレベルと比較して、高いまたは低いレベルの少なくとも１つのＩＬ２３経路バイオマーカーを試料中に有すると決定される場合に、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）の投与を含む治療レジメンを用いて、患者を処置することまたは医療提供者に患者を処置するように指示すること、あるいは処置を保留すること、処置を開始しないこと、処置を否定すること、または医療提供者に処置を保留する、開始しない、もしくは否定するように指示することを含む、前記方法を提供する。

【０１７８】

一態様では、本開示は、ＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者をＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）の投与を含む治療レジメンを用いて処置するか否かを決定する方法であって、（ａ）患者から採取した試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定するまたは臨床検査室に測定するように指示すること、ならびに（ｂ）患者が、所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料におけるＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのＩＬ２２、及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのＬＣＮ２を試料中に有すると決定される場合に、ＩＬ２３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与を含む治療レジメンを用いて、患者を処置することまたは医療提供者に患者を処置するように指示することを含む、前記方法を提供する。

【０１７９】

一態様では、本開示は、ＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者をＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）の投与を含む治療レジメンを用いて処置するか否かを決定する方法であって、（ａ）患者から採取した試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定するまたは臨床検査室に測定するように指示すること、ならびに（ｂ）患者が、所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較し

て、または１つもしくは複数の対照試料におけるＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）低いもしくは低減したレベルのＩＬ２２、及び／または（ｉｉ）低いもしくは低減したレベルのＬＣＮ２を試料中に有すると決定されている場合に、患者に対するＩＬ２３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の投与を含む治療レジメンを用いた処置を保留すること、処置を開始しないこと、処置を否定すること、または医療提供者に、患者の処置を保留する、開始しない、もしくは否定するように指示することを含む、前記方法を提供する。

【０１８０】

ＩＬ２３媒介疾患または障害を有すると診断された患者をＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置の候補として選択する方法であって、（ａ）患者から採取した試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定するまたは臨床検査室に測定するように指示すること、ならびに（ｂ）患者が、所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料におけるＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのＩＬ２２、及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのＬＣＮ２を試料中に有すると決定される場合に、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いて患者を処置することまたは医療提供者に患者を処置するように指示することを含む、前記方法も提供する。

【０１８１】

ＩＬ２３媒介疾患または障害を有すると診断された患者をＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置の候補として選択する方法であって、（ａ）患者から採取した試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定するまたは臨床検査室に測定するように指示すること、ならびに（ｂ）患者が、所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料におけるＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）低いもしくは低減したレベルのＩＬ２２、及び／または（ｉｉ）低いもしくは低減したレベルのＬＣＮ２を試料中に有すると決定されている場合に、患者に対するＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置を、保留すること、処置を開始しないこと、処置を否定すること、または医療提供者に患者の処置を保留する、開始しない、もしくは否定するように指示することを含む、前記方法も提供する。

【０１８２】

いくつかの態様では、本開示の方法は、１つまたは複数の追加のアッセイを指図する及び／または行うことを必然的に伴うことができる。例えば、ＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が正常範囲内である（すなわち、上昇していない）と決定される場合、ＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２アッセイは、偽陰性結果を除外するために繰り返されてよい、ならびに／または１つもしくは複数の追加のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２アッセイ（または他のバイオマーカーのアッセイ）を、対象の状態をモニターするために行ってよい。逆に、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が上昇していると決定される場合、偽陽性結果を除外するために、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２アッセイを繰り返すことが望ましくあり得る。

【０１８３】

いくつかの態様では、所定のＩＬ２２閾値レベルは、ＩＬ２２イムノアッセイ（例えば、実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを含む）を使用して血清中で測定して、少なくとも約１５．６ｐｇ／ｍＬであり、及び／または所定のＬＣＮ２閾値レベルは、ＬＣＮ２イムノアッセイ（例えば、実施例３に記載のＬＣＮ２イムノアッセイを含む）を使用し

て血清中で測定して、少なくとも約２１５ｎｇ／ｍＬである。

【０１８４】

いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介疾患を有する患者における所定の閾値レベルを超えるまたは下回るＩＬ２３経路バイオマーカーレベル（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル）の存在は、かかる疾患に特異的なバイオマーカーのうちの１つまたは複数と組み合わせて使用することができる。例えば、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）（例えば、ＣＤまたはＵＣを含む）を有する患者については、ＩＬ２３経路バイオマーカーレベル（例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル）の測定は、Ｃ反応性蛋白（ＣＲＰ）及び／またはカルプロテクチンレベルなどのバイオマーカーの測定と組み合わせることができる。従って、一態様では、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルは、本明細書に開示の方法のいずれかにおいてＣＲＰ及び／またはカルプロテクチンレベルと組み合わせて、（ｉ）ＩＬ２３媒介疾患（例えば、ＩＢＤ、ＣＤまたはＵＣ）に罹患している患者が、特定の処置に対して適格もしくは非適格であるか否か、またはＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた特定の処置に応答し得るか否かを決定すること、（ｉｉ）特定の処置（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などのＩＬ２３アンタゴニストを用いる）が、開始される、保留される、または改変されるべきか否かを決定すること、（ｉｉｉ）特定の治療剤を用いて、疾患（例えば、ＩＢＤ、ＣＤまたはＵＣ）が処置可能であるまたは処置可能でないかを診断すること、あるいは（ｉｖ）ＣＲＰ及び／カルプロテクチンレベルが高い場合に、特定の治療剤等を用いた疾患（例えば、ＩＢＤ、ＣＤまたはＵＣ）の処置の転帰を予見するまたは予測することができる。いくつかの態様では、Ｃ反応性蛋白の平均レベルは、それらが、例えば、製造業者の使用説明書に従うＤａｄｅ　Ｂｅｈｒｉｎｇ　ｈｓ－ＣＲＰ免疫比濁（ｉｍｍｕｎｏｔｕｒｂｉｄｏｍｅｔｒｉｃ）アッセイを含む、患者のＣＲＰレベルの測定に好適なアッセイを使用して測定して、≧５ｍｇ／Ｌである場合に、高いまたは上昇している（及びゆえに、活動性疾患を有することを示す）。いくつかの態様では、便中カルプロテクチンの平均レベルは、それらが、例えば、製造業者の使用説明書に従うＰｈａｄｉａ　ＥＬＩＡ（商標）カルプロテクチンアッセイを含む、患者の便中カルプロテクチンレベルの測定に好適なアッセイを使用して測定して、≧２５０μｇ／ｇである場合に、高いまたは上昇している（及びゆえに、活動性疾患を有することを示す）。他の態様では、Ｃ反応性蛋白の平均レベルは、それらが、例えば、製造業者の使用説明書に従うＤａｄｅ　Ｂｅｈｒｉｎｇ　ｈｓ－ＣＲＰ免疫比濁アッセイを含む、患者のＣＲＰレベルの測定に好適なアッセイを使用して測定して、少なくとも約２、３、４、５、６、７、８、９または１０ｍｇ／Ｌである場合に、高いまたは上昇している。いくつかの態様では、便中カルプロテクチンの平均レベルは、それらが、例えば、製造業者の使用説明書に従うＰｈａｄｉａ　Ｅｌｉａ（商標）カルプロテクチンアッセイを含む、患者の便中カルプロテクチンレベルの測定に好適なアッセイを使用して測定して、少なくとも１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３１０、３２０、３３０、３４０または３５０μｇ／ｇである場合に、高いまたは上昇している。いくつかの態様では、便中カルプロテクチンのレベルは、それらが、例えば、製造業者の使用説明書に従うＰｈａｄｉａ　ＥＬＩＡ（商標）カルプロテクチンアッセイを含む、患者の便中カルプロテクチンレベルの測定に好適なアッセイを使用して測定して、≧２５０μｇ／ｇ、≧２００μｇ／ｇ、≧１５０μｇ／ｇ、≧１００μｇ／ｇ、または少なくとも約１００μｇ／ｇ～少なくとも約２５０μｇ／ｇである場合に、高いまたは上昇している。当業者は、Ｃ反応性蛋白またはカルプロテクチンを定量化するための異なる方法を本明細書に開示の方法に適用することができることを理解するだろう。例えば、米国特許番号ＵＳ８５４１１８０、米国特許出願公開番号ＵＳ２０１４０２２７７２５またはＵＳ２０１４０２２７７２５、及びＰＣＴ公開番号ＷＯ２０１２１７５６１６、ＷＯ２０１００６２６６３、ＷＯ２０１２１７５６０２、ＷＯ２０１３１３２３３８、またはＷＯ２０１３１３２３４７を参照されたく、これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１８５】
当業者は、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を、処置、診断、及びモニタリング方法を含むがこれらに限定されない、本明細書に開示の方法に従って、正の選択子として使用することができる、すなわち、患者から採取した試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルを超える、または１つもしくは複数の対照試料におけるＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比べて上昇している場合に、特定の行動（例えば、ＩＬ２３アンタゴニストを用いたＩＬ２３媒介疾患を有する患者の処置）が取られることを理解するだろう。
【０１８６】
当業者は、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を、処置、診断、及びモニタリング方法を含むがこれらに限定されない、本明細書に開示の方法に従って、負の選択子として、使用することができる、すなわち、患者から採取した試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルを下回る、または１つもしくは複数の対照試料におけるＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比べて低い場合に、特定の行動（例えば、ＩＬ２３アンタゴニストを用いたＩＬ２３媒介疾患を有する患者の処置）が取られないことも理解するだろう。
【０１８７】
一態様では、本開示は、患者がＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置から利益を得ることになるか否かに関して、医療提供者、医療給付提供者、または臨床検査室による決定を容易にするための方法、アッセイ、及びキットを含む。
【０１８８】
本明細書に提供する方法アッセイ及びキットはまた、患者が、本明細書に開示の任意の他のＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた、または当業者に公知の処置から利益を得ることになるか否かに関して、医療提供者、医療給付提供者、または臨床検査室による決定を容易にする。
【０１８９】
一態様では、本明細書に開示の方法は、診断を成すことを含み、これは、少なくとも一部では患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルに基づく鑑別診断であってよい。いくつかの態様では、本明細書に開示の方法は、被験者に、ＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２アッセイならびに／または少なくとも部分的にＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルに基づく診断の結果を知らせることを含む。患者は、口頭で、書面で、及び／または電子手段により知らされることができる。
【０１９０】
この診断は、患者診療記録に記録することもできる。例えば、様々な態様では、特定のＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いて処置可能なＩＬ２３媒介疾患（例えば、ＣＤ）の診断は、診療記録に記録される。「診療記録」または「患者診療記録」という用語は、以下の１つまたは複数を典型的に含む、患者の検査及び／または処置の記述を指す：患者の病歴及び主訴、医師の身体所見、診断用検査及び手順の結果、ならびに患者の薬物治療及び治療的手順。診療記録は、典型的には、１人または複数人の医師及び／または医師の助手により作成され、それは、記された、転写された、また別様に記録された、医療を必要とする様々な病気もしくは障害、及び／または接種、及び／またはアレルギー、及び／または処置、及び／または予後、及び／またはしばしば親、兄弟姉妹に関する健康情報、及び／または職業の記録及び／または履歴である。

【０１９１】
診療記録は、紙形式であることができる及び／またはコンピュータ可読媒体に維持することができる。診療記録は、検査室、医師のオフィス、病院、健康維持組織、保険会社、及び／または個人の診療記録ウェブサイトにより維持されることができる。いくつかの態様では、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルに少なくとも一部が基づく診断は、医療注記物、例えば、カード、着用物、及び／または無線周波数識別（ＲＦＩＤ）タグ上または内に記録される。本明細書で用いるとき、「着用物」という用語は、タグ、ブレスレット、ネックレス、アームバンド、またはヘッドバンドを含むがこれらに限定されない、対象の身体上に着用されることができる任意の物品を指す。

【０１９２】
本明細書で用いるとき、「診断」という用語は、疾患を検出することまたは疾患の病期もしくは程度を決定することを意味する。通常、疾患の診断は、疾患を示す１つもしくは複数の因子及び／または症状の評価に基づく。つまり、診断は、疾患または障害の存在または不在を示す因子の存在、不在、または量に基づいてなされることができる。特定の疾患の診断を示すとみなされる各因子または症状は、特定の疾患に排他的に関連している必要はない、例えば、診断因子または症状から推察することができる鑑別診断があってよい。同様に、特定の疾患を示す因子または症状が、特定の疾患を有さない個体に存在するという例があってよい。「診断」という用語は、薬物療法の治療効果を決定すること、または薬物療法に対する応答のパターンを予測することも包含する。診断方法は、独立して、または特定の疾患に関して医療分野で公知の他の診断及び／または病期分類法と組み合わせて、使用してよい。

【０１９３】
本明細書で用いるとき、「鑑別診断」という用語は、臨床的データの分析に基づいて、同様の症状を有する２つ以上の疾患のうちのどちらが対象の症状（複数可）の要因である可能性が高いかという決定を指す。本用語は、患者試料中で測定されたＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルが所定の閾値レベルを超えるか否か、または１つもしくは複数の対照試料中のレベルと比べて上昇したか否かに基づいて、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置に患者が感受性であるか否かの決定を指すためにも使用される。

【０１９４】
「予後」という用語は、本明細書で用いるとき、臨床状態または疾患の起こり得る経過及び転帰の予測を指す。予後は、通常、疾患の好ましいまたは好ましくない経過または転帰を示す疾患の因子または症状を評価することにより作成される。「予後を決定すること」という語句は、本明細書で用いるとき、それにより当業者が、患者における状態の経過または転帰を予測することができるプロセスを指す。「予後」という用語は、１００％の精度で状態の経過または転帰を予測する能力を指すわけではない。代わりに、当業者は、「予後」という用語が、ある特定の経過または転帰が生じ得る可能性の増加、つまり、その経過または転帰が、所与の状態を呈する患者において、その状態を呈さない個体のものと比較したときに、生じる可能性がより高いことを指すことを理解するだろう。「好ましい予後」及び「有望な予後」、または「好ましくない予後」及び「有望でない予後」という用語は、本明細書で用いるとき、状態または疾患の起こり得る経過及び／または可能性がある転帰の予測に関する相対的用語である。好ましいまたは有望な予後は、好ましくないまたは有望でない予後よりも状態に関して良好な転帰を予測する。一般的な意味では、「好ましい予後」は、特定の状態に伴い得る多くの他の起こり得る予後よりも比較的良好な転帰であり、他方で好ましくない予後は、特定の状態に伴い得る多くの他の起こり得る予後よりも比較的不良な転帰を予測する。好ましいまたは有望な予後の典型的な例には、寛解率代表値より良好、より低い転移の傾向、より長い予測余命、癌性プロセスから良性プロセスの分化等が含まれる。

【０１９５】

本開示は、ＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の発現における変化に基づいて対象においてＩＬ２３媒介疾患を処置する方法を含む。本開示は、ＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、患者が、所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのＬＣＮ２を患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されている場合に、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を患者に投与することを含む、前記方法を提供する。いくつかの態様では、試料は、患者から得られ、試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルの測定のために提出される。

【０１９６】

本開示は、ＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、（ａ）患者から採取した試料を試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルの測定のために提出すること、ならびに（ｂ）患者が、所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのＬＣＮ２を採取された試料中に有する場合に、ＩＬ２３に特異的に結合する抗体（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットに対する、例えば、ＭＥＤＩ２０７０）またはその抗原結合断片を患者に投与することを含む、前記方法も提供する。

【０１９７】

ＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、（ａ）患者から採取した試料を試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルの測定のために提出すること、ならびに（ｂ）患者が、所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）低いもしくは低減したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）低いもしくは低減したレベルのＬＣＮ２を試料中に有する場合に、ＩＬ２３に特異的に結合する抗体（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットに対する、例えば、ＭＥＤＩ２０７０）またはその抗原結合断片の患者への投与を保留するまたは開始しないことを含む、前記方法も提供する。

【０１９８】

本開示は、ＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、（ａ）患者から得た試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルを測定すること、（ｂ）試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルを決定すること、ならびに、（ｃ）患者が、所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのＬＣＮ２を試料中に有すると決定されている場合に、ＩＬ２３に特異的に結合する抗体（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットに対する、例えば、ＭＥＤＩ２０７０）またはその抗原結合断片を患者に投与するように医療提供者に助言すること、あるいは患者が、所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）低いもしくは低減したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）低いもしくは低減したレベルのＬＣＮ２を試料中に有すると決定されている場合に、ＩＬ２３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片の患者への投与を保留するまたは否定するように医療提供者に助言することを含む、前記方法も提供する。

【０１９９】

ＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者を処置する方法であって、（ａ）患者から採取した試料を、患者から得た試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルの測定のた

めに提出すること、ならびに（ｂ）患者が、所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのＬＣＮ２を試料中に有すると決定されている場合に、ＩＬ２３に特異的に結合する抗体（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットに対する、例えば、ＭＥＤＩ２０７０）またはその抗原結合断片を患者に投与すること、あるいは患者が、所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）低いもしくは低減したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）低いもしくは低減したレベルのＬＣＮ２を試料中に有すると決定されている場合に、ＩＬ２３に特異的に結合する抗体（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットに対する、例えば、ＭＥＤＩ２０７０）またはその抗原結合断片の患者への投与を保留する、開始しない、または否定することを含む、前記方法も提供する。

【０２００】

いくつかの態様では、本方法は、対象に、有効量のＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を投与することを含む。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介疾患は、肺疾患、炎症性腸疾患、慢性炎症性皮膚疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、感染、または癌である。いくつかの態様では、ＩＬ２３媒介疾患または障害は、喘息、ＩＰＦ、ＣＯＰＤ．クローン病、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、セリアック病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、湿疹、乾癬、円形脱毛症、掌蹠膿疱症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、関節炎、関節リウマチ（ＲＡ）、リウマチ障害、ＡＮＣＡ血管炎、ベーチェット病、自己免疫性甲状腺炎、１型糖尿病、多発性硬化症（ＭＳ）、シェーグレン症候群（ＳＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、アルツハイマー病、マイコバクテリア疾患、リーシュマニア症、真菌感染、ウイルス感染、胃癌、結腸直腸癌、食道癌、白血病、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）関連肝細胞癌、乳癌、肺癌、及び上咽頭癌からなる群より選択される。いくつかの態様では、患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルは、ヒトＩＬ２２もしくはヒトＬＣＮ２またはその抗原結合断片、変異体もしくは誘導体を認識する１つもしくは複数の抗ＩＬ２２及び／もしくは抗ＬＣＮ２抗体またはその抗原結合断片を採用して本明細書に記載のイムノアッセイにおいて測定される。いくつかの態様では、試料は、患者から得られ、試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルの測定のために、例えば、臨床検査室に提出される。

【０２０１】

上記処置方法のいくつかの態様では、患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡレベル）は、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２遺伝子の発現レベルを特異的に測定することができる１つまたは複数のオリゴヌクレオチドプローブを採用するアッセイにおいて測定される。

【０２０２】

いくつかの態様では、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２検出アッセイ（例えば、イムノアッセイ）は、患者から得られた試料上で、患者を処置する医療専門家によって行われる（例えば、「ポイントオブケア」診断キットとして組み立てられる、例えば、実施例３に記載のイムノアッセイを含む本明細書に記載のイムノアッセイを使用する）。いくつかの態様では、試料は、患者から得られ、例えば、医療専門家の指示に従った（例えば、実施例３に記載のイムノアッセイを含む、例えば、本明細書に記載のアッセイを使用する）試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルの測定のために臨床検査室に提出される。いくつかの態様では、アッセイを行う臨床検査室は、患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルが所定のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２閾値を超えるか否かまたは１つもしくは複数の対照試料と比べて上昇しているか否かに基づいて、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置から患者が利益を得ることができるか

否かについて、医療提供者（ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　ｐｒｏｖｉｄｅ）に助言するだろう。

【０２０３】

本開示は、ＩＬ２３媒介疾患または障害を有すると診断された患者におけるＩＬ２３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットに対する、例えば、ＭＥＤＩ２０７０）の有効性または薬力学を測定する方法であって、（ａ）患者から採取した第一の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルの第一の測定を実施すること、（ｂ）ＩＬ２３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットに対する、例えば、ＭＥＤＩ２０７０）を投与すること、ならびに（ｃ）患者から採取した第二の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルの測定を実施することを含み、実施例３に記載のイムノアッセイを使用して患者の血清から測定して、第一の測定における患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルと比較した第二の測定におけるＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルにおける減少が、患者がＩＬ２３に特異的に結合するＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットに対する、例えば、ＭＥＤＩ２０７０）を用いた処置に応答していることを示す、前記方法も提供する。

【０２０４】

いくつかの態様では、第二の測定は、ＩＬ２３に特異的に結合するＩＬ２３抗体（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットに対する、例えば、ＭＥＤＩ２０７０）またはその抗原結合断片の投与後、１、２、４、８、１２、もしくは２８週間で、またはその間で実施される。

【０２０５】

いくつかの態様では、本開示は、ＩＬ２３媒介疾患を有する患者をある期間にわたって処置する方法であって、患者から採取した第一の試料中の第一のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を測定すること、または患者から採取した第一の試料を試料中の第一のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルの測定のために提出すること、ここで患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルは、例えば、ヒトＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２を認識する１つまたは複数の抗ＩＬ２２及び／もしくは抗ＬＣＮ２抗体またはその抗原結合断片を採用して、例えば、実施例３に記載のイムノアッセイを含むイムノアッセイにおいて測定される、ならびに、第一の試料中の患者のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルが所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルを超える、または１つもしくは複数の対照試料におけるＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比べて上昇している場合に、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を患者に投与することを含む、前記方法を提供する。検査は、上記のように医療提供者または臨床検査室により行われることができる。

【０２０６】

これらの態様に従い、本方法は、患者から採取した第二の試料中の第二のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を測定すること、または患者から採取した第二の試料を試料中の第二のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルの測定のために提出すること、ここで患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルは再び、例えば、ヒトＩＬ２２及び／またはヒトＬＣＮ２を認識する１つまたは複数の抗ＩＬ２２及び／もしくは抗ＬＣＮ２抗体またはその抗原結合断片を採用して、例えば、実施例３に記載のイムノアッセイを含むイムノアッセイにおいて測定される、患者における第一及び第二のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルを比較すること、ならびに用量を変更すること、例えば、患者に投与されるＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）の量または頻度を増加させるまたは維持することをさらに含むことができる。いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニスト療法は、例えば、第二の試料中の患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルが、第一の試料中のＩＬ２

２及び／またはＬＣＮ２レベルよりも高い場合に、中止することができる。
【０２０７】
いくつかの態様では、患者に投与されるＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）の量または頻度は、第二の試料中の患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルが、第一の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルより低いまたはほぼ同じである場合に、維持するまたは減少させることができる。
【０２０８】
ある特定の態様では、本明細書に開示の全ての処置方法において、「負荷」用量のＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を投与して、患者において所望の治療レベルを達成する。負荷用量が患者のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）に有意に影響しないまたは患者のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルが上昇する場合、処置を中止する、例えば、非ＩＬ２３アンタゴニスト療法を使用するという決断がなされ得る。
【０２０９】
負荷用量がＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルの減少を患者においてもたらす場合、用量サイズまたは頻度を「維持」用量まで減少させる決断がなされ得る。ここに提供する方法が医療提供者にとって処置を施すためのガイドラインであり、最終的な処置決断は、医療提供者の健全な判断に基づくだろうことに留意することが重要である。
【０２１０】
いくつかの態様では、本明細書に提供するようなイムノアッセイの結果は、医療給付提供者に、患者の保険がＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置をカバーすることになるか否かの決定のために、提出されることができる。
【０２１１】
いくつかの態様では、本開示は、ＩＬ２３媒介疾患を有する患者を処置する方法であって、例えば、臨床検査室にて、ＩＬ２３媒介疾患を有する患者から得た第一の試料、例えば、医療提供者により提供される試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を測定すること、ここで第一の試料中の患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルは、例えば、ヒトＩＬ２２及び／またはヒトＬＣＮ２を認識する１つまたは複数の抗ＩＬ２２及び／もしくは抗ＬＣＮ２抗体またはその抗原結合断片を採用する、例えば、実施例３に記載のイムノアッセイを含むイムノアッセイにおいて測定される、第一の試料中の患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルが所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルを超えるか否か、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比べて上昇しているか否かを決定すること、ならびに、患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルが所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルを超える、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比べて上昇している場合に、医療提供者にＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を患者に投与するように助言することを含む、前記方法を含む。
【０２１２】
いくつかの態様では、これらの方法は、患者から得た第二の試料、例えば、医療提供者により提供された試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を測定すること、ここで患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルは再び、例えば、ヒトＩＬ２２及び／またはヒトＬＣＮ２を認識する１つまたは複数の抗ＩＬ２２及び／もしくは抗ＬＣＮ２抗体またはその抗原結合断片を採用する、例えば、実施例３に記載のイムノアッセイを含む、イムノアッセイにおいて測定され

る、第二の試料中の患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルが第一の試料中で測定されたＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルより高い、ほぼ同じ、またはより低いか否かを決定すること、ならびに、例えば、患者に投与されるＩＬ２３アンタゴニストの量または頻度を増加させるまたは維持するように示された場合に、ＩＬ２３アンタゴニスト療法（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片の投与を含む治療）を調整するように医療提供者に助言すること、あるいは第二の試料中の患者のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルが第一の試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルより高い場合に、ＩＬ２３アンタゴニスト療法を中止すること、または第二の試料中の患者のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルが第一の試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルより低いもしくはほぼ同じである場合に、患者に投与するＩＬ２３アンタゴニストの量もしくは頻度を維持もしくは減少させるように、医療提供者に助言することをさらに含むことができる。

【０２１３】

いくつかの態様では、試料は、患者から得られ、例えば、臨床検査室に、試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）のレベルの、例えばイムノアッセイを使用する測定のために、提出される。いくつかの態様では、アッセイを行う臨床検査室は、患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値を超えるまたは１つもしくは複数の対照試料と比べて上昇しているか否かに基づいて、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を用いた処置から患者が利益を得ることができるか否かについて、医療提供者（ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　ｐｒｏｖｉｄｅ）に助言するだろう。

【０２１４】

いくつかの態様では、本明細書に企図する（例えば、クローン病などのＩＬ２３媒介疾患のための）処置の方法は、対象に、ＩＬ２３を標的とする抗体またはその抗原結合断片（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットに対する、例えば、ＭＥＤＩ２０７０）を、例えば、本明細書に記載のアッセイを使用して、血清の体積当たりある特定の量のＩＬ２３特異的抗体を達成及び／または維持するのに十分な量及び／または十分な間隔で投与することを含む。

【０２１５】

例えば、ＩＬ２３を標的とする抗体またはその抗原結合断片（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットに対する、例えば、ＭＥＤＩ２０７０）を与えて、血清中で少なくとも２５ｎｇ／ｍｌ、３０ｎｇ／ｍｌ、３５ｎｇ／ｍｌ．４０ｎｇ／ｍｌ、４５ｎｇ／ｍｌ、５０ｎｇ／ｍｌ、５５ｎｇ／ｍｌ、６０ｎｇ／ｍｌ、６５ｎｇ／ｍｌ、７０ｎｇ／ｍｌ、７５ｎｇ／ｍｌ、８０ｎｇ／ｍｌ、８５ｎｇ／ｍｌ、９０ｎｇ／ｍｌ、９５ｎｇ／ｍｌ、１００ｎｇ／ｍｌ、１５０ｎｇ／ｍｌ、２００ｎｇ／ｍｌ、２５０ｎｇ／ｍｌ、３００ｎｇ／ｍｌ、３５０ｎｇ／ｍｌ、４００ｎｇ／ｍｌ、４５０ｎｇ／ｍｌ、５００ｎｇ／ｍｌ、５５０ｎｇ／ｍｌ、６００ｎｇ／ｍｌ、６５０ｎｇ／ｍｌ、７００ｎｇ／ｍｌ、７５０ｎｇ／ｍｌ、８００ｎｇ／ｍｌ、８５０ｎｇ／ｍｌ、９００ｎｇ／ｍｌ、９５０ｎｇ／ｍｌまたは１０００ｎｇ／ｍｌを達成することができる。

【０２１６】

さらなる実施形態では、ＩＬ２３を標的とする抗体またはその抗原結合断片（例えば、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットに対する、例えば、ＭＥＤＩ２０７０）を与えて、約１２．５ｎｇ／ｍｌ～約１０００ｎｇ／ｍｌの血清中のＩＬ２３特異的抗体の濃度を達成することができる。当業者は、ここで与えられる量は、完全長抗体または免疫グロブリン分子にあてはまることを理解するだろう；その抗原結合断片が使用される場合、絶対量は、断片の分子量に基づいて算出することができる様式において得られるものとは異なるだろう。

【０２１７】

いくつかの態様では、本明細書で企図される（例えば、クローン病などのＩＬ２３媒介疾患のための）処置の方法は、対象に、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を、１５～５４ｍｇを０．５～１．５ヶ月毎；５５～１４９ｍｇを１．５～４．５ヶ月毎；１５０～２９９ｍｇを４～８ヶ月毎；または３００～１１００ｍｇを４～１２ヶ月毎の量及び間隔で投与することを含む。いくつかの態様では、量及び間隔は、１５～２１ｍｇを０．５～１．０ヶ月毎；５５～７０ｍｇを１．５～３．０ヶ月毎；１５０～２６０ｍｇを４～６ヶ月毎；または３００～７００ｍｇを４～８ヶ月毎である。いくつかの態様では、量及び間隔は、２１ｍｇを毎月；７０ｍｇを３ヶ月毎；２１０ｍｇを６ヶ月毎；または７００ｍｇを６ヶ月毎である。いくつかの態様では、量及び間隔は、２１０ｍｇを３ヶ月毎または７００ｍｇを３ヶ月毎である。いくつかの態様では、量及び間隔は、２１０ｍｇを１ヶ月毎または７００ｍｇを１ヶ月毎である。

【０２１８】

本方法のいくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）は、静脈内（ＩＶ）投与される。本方法のいくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）は、皮下（ＳＣ）投与される。

【０２１９】

いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）は、１つまたは複数の固定用量にて投与される。いくつかの態様では、用量は、毎週の、２週毎、３週毎、４週毎、５週毎、６週毎、７週毎、８週毎、９週毎、１０週毎、または１２週毎に投与される。いくつかの態様では、用量は、約１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇ、４００ｍｇ、４１０ｍｇ、４２０ｍｇ、４３０ｍｇ、４４０ｍｇ、４５０ｍｇ、４６０ｍｇ、４７０ｍｇ、４８０ｍｇ、４９０ｍｇ、５００ｍｇ、５１０ｍｇ、５２０ｍｇ、５３０ｍｇ、５４０ｍｇ、５５０ｍｇ、５６０ｍｇ、５７０ｍｇ、５８０ｍｇ、５９０ｍｇ、６００ｍｇ、６１０ｍｇ、６２０ｍｇ、６３０ｍｇ、６４０ｍｇ、６５０ｍｇ、６６０ｍｇ、６７０ｍｇ、６８０ｍｇ、６９０ｍｇ、７００ｍｇ、７１０ｍｇ、７２０ｍｇ、７３０ｍｇ、７４０ｍｇ、７５０ｍｇ、７６０ｍｇ、７７０ｍｇ、７８０ｍｇ、７９０ｍｇ、８００ｍｇ、８１０ｍｇ、８２０ｍｇ、８３０ｍｇ、８４０ｍｇ、８５０ｍｇ、８６０ｍｇ、８７０ｍｇ、８８０ｍｇ、８９０ｍｇ、９００ｍｇ、９１０ｍｇ、９２０ｍｇ、９３０ｍｇ、９４０ｍｇ、９５０ｍｇ、９６０ｍｇ、９７０ｍｇ、９８０ｍｇ、９９０ｍｇ、または１０００ｍｇを含む。いくつかの態様では、用量は、１０００ｍｇよりも高い。

【０２２０】

いくつかの態様では、用量は、皮下投与される約２１０ｍｇのＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）である。

【０２２１】

他の態様では、用量は、静脈内投与される約７００ｍｇのＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）である。

【０２２２】
いくつかの態様では、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０用量が投与される。
【０２２３】
一特定の態様では、抗ＩＬ２３抗体（例えば、ＭＥＤＩ２０７０）は、２１０ｍｇ　Ｑ４Ｗの固定用量で２６用量にわたって投与される。別の特定の態様では、抗ＩＬ２３抗体（例えば、ＭＥＤＩ２０７０）は、７００ｍｇ静脈内Ｑ４Ｗの固定用量で１２週間投与される。いくつかの態様では、静脈内投与の後、抗ＩＬ２３抗体（例えば、ＭＥＤＩ２０７０）は、２１０ｍｇ皮下Ｑ４Ｗの固定用量で１００週間にわたって投与される。
【０２２４】
製剤、投薬レジメン、及び治療剤、例えば、及びＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）の投与経路を調整して、本明細書に開示の方法に従う最適な治療応答のための有効量を提供することができる。ＩＬ２３アンタゴニストの投与に関しては、アンタゴニストは、当該分野で公知の任意の好適な手段、組成及び経路を通して投与されてよい。投薬レジメンに関しては、単回ボーラスを投与することができる、いくつかの分割用量を経時的に投与することができる、または用量は治療状況の緊急性により示されるように比例的に増減させることができる。
【０２２５】
ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）は、非経口、局所、または吸入によるものを含むがこれらに限定されない任意の好適な技術により投与されてよい。注射される場合、医薬組成物は、例えば、関節内、静脈内、筋肉内、病巣内、腹腔内または皮膚経路（皮内、経皮または真皮下、及び皮下を含む）を介して、ボーラス注射により、または連続注入により投与することができる。いくつかの態様では、医薬組成物は、静脈内経路により投与される。いくつかの態様では、医薬組成物は、皮下経路により投与される。さらなる態様では、組成物は、経口、口腔内、直腸、気管内、胃、または頭蓋内経路により投与される。局所投与、例えば、疾患または傷害の部位での投与は、例えば、胃腸管を必然的に含む状態のための浣腸または坐剤により、企図される。経皮的送達及びインプラントからの持続放出も企図される。吸入による送達は、例えば、経鼻または経口吸入、ネブライザーの使用、エアロゾル形態のアンタゴニストの吸入等を含む。他の選択肢には点眼薬；経口調製物、例えば、丸剤、シロップ剤、トローチ剤またはチューインガムを含む；ならびに局所用調製物、例えば、ローション、ゲル、スプレー、及び軟膏、予め充填されたシリンジ及び自動注射器が含まれる。
【０２２６】
好都合なことに、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）は、１つまたは複数の追加の成分、例えば、生理学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤を含む組成物の形態で投与することができる。任意選択で、組成物は、併用療法用の１つまたは複数の生理学的に活性な薬剤を追加で含む。
【０２２７】
医薬組成物は、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を、緩衝液、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、低分子量ポリペプチド（１０より少ないアミノ酸を含むものなど）、タンパク質、アミノ酸、炭水化物、例えばグルコース、スクロースまたはデキストリン、キレート剤、例えばＥＤＴＡ、グルタチオン、安定化剤、及び賦形剤からなる群より選択される１つまたは複数の物質と一緒に含んでよい。中性緩衝食塩水または同種血清アルブミンと混合された食塩水は、適切な希釈剤の例である。適

切な業界標準に従って、ベンジルアルコールなどの保存剤も加えてよい。組成物は、適切な賦形剤溶液（例えば、スクロース）を希釈剤として使用して凍結乾燥物として製剤化してよい。

【０２２８】

いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）は、約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５または２００ｍｇ／ｍｌの濃度で提供することができる。

【０２２９】

本発明に有用な例示的な製剤は、グルタミン酸、クエン酸または酢酸緩衝液を適切なｐＨ、４．５～５．２で、賦形剤、例えばスクロース、グリシン、プロリン、グリセロール、及び／またはソルビトールを適切な濃度、例えば、１～２０％（ｗ／ｖ）で、そして界面活性剤、例えばポリソルベート（ポリソルベート２０または８０）またはポロクサマー（ポロクサマー１８８）のような非イオン性界面活性剤を０．００１％～０．１％（ｗ／ｖ）の適切な濃度で含むものである。このような製剤は、米国特許第６１７１５８６号ならびにＷＩＰＯ公開出願番号ＷＯ２０１０００２７７６６及びＷＯ２０１１０８８１２０に開示されている。いくつかの態様では、製剤は、酢酸ナトリウム、スクロース及びポリソルベート２０を含む。いくつかの態様では、製剤は、７０ｍｇ／ｍＬ抗ＩＬ２３抗体（例えば、ＭＥＤＩ２０７０）、１０ｍＭ酢酸ナトリウム、９％（ｗ／ｖ）スクロース及び０．００４％（ｗ／ｖ）ポリソルベート２０をｐＨ５．２で含む。好適な成分は、採用される投与量及び濃度ではレシピエントに対して非毒性である。薬物製剤に採用され得る成分のさらなる例は、２１ｓｔ　Ｅｄ．（２００５），Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡを含む任意のＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓにおいて提示されている。

ＶＩ．組み合わせ処置

本発明の方法の特定の態様は、抗ＩＬ２３抗体（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）及び「ＩＬ２３アンタゴニスト」という題目の記述の項において記載した１つまたは複数の追加のＩＬ２３アンタゴニストの、追加の治療剤と組み合わせた使用を必然的に含む。

【０２３０】

いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ＩＬ２３のｐ１９サブユニット（配列番号１３）、ＩＬ２３のｐ４０サブユニット（配列番号１４）、または両方に特異的に結合することができる抗ＩＬ２３抗体である。

【０２３１】

いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の重鎖（ＨＣ）（配列番号１５）及び／もしくは軽鎖（配列番号１６）、またはその抗原結合断片、変異体、もしくは誘導体を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の重鎖可変領域（ＶＨ）（配列番号５）及び／または軽鎖可変領域（ＶＬ）（配列番号６）を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の相補性決定領域（配列番号３１～３６）の少なくとも１つを含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４３の配列を含むＶＨ領域及び／もしくは配列番号４４の配列を含むＶＬ領域、またはその抗原結合断片、変異体もしくは誘導体を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４５～４７（配列番号４３のＶＨのＣＤＲ）及び／または配列番号４８～５０（配列番号４４のＶＬのＣＤＲ）の相補性決定領域の少なくとも１つを含む。

【０２３２】
他の態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ウステキヌマブもしくはブリアキヌマブ（ＩＬ２３のｐ４０サブユニットを標的とする）、グセルクマブ、チルドラキズマブ、ＢＩ－６５５０６６もしくはＬＹ－３０７４８２８（ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする）、その抗原結合断片、またはそれらの組み合わせから選択される抗ＩＬ２３抗体である。他の態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ＩＬ２３への結合に関して、ウステキヌマブもしくはブリアキヌマブ（ＩＬ２３のｐ４０サブユニットを標的とする）、グセルクマブ、チルドラキズマブ、ＢＩ－６５５０６６もしくはＬＹ－３０７４８２８（ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする）、その抗原結合断片、またはそれらの組み合わせと競合する分子（例えば、抗体）である。

【０２３３】
例としては、抗ＩＬ２３抗体及び抗炎症性特性を有する１つもしくは複数の他の治療部分（例えば、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド、及び／または免疫調節剤）の、または抗ＩＬ２３抗体及び１つもしくは複数の他の処置（例えば、外科手術、超音波、または炎症を減少させるのに有効な処置）の組み合わせを使用することが挙げられる。抗ＩＬ２３抗体と組み合わせてよい有用な薬剤には、例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎を処置するために使用されるもの、例えば、アミノサリチル酸（例えば、メサラミンまたはメサラミンへと代謝される物質、例えば、ＡＳＡＣＯＬ（登録商標）、ＳＡＬＯＦＡＬＫ（登録商標）、ＰＥＮＴＡＳＡ（登録商標）、ＤＩＰＥＮＴＵＭ（登録商標）、ＣＯＬＡＺＩＤＥ（登録商標）、ＬＩＡＬＤＡ（登録商標）及びＲＯＷＡＳＡ（登録商標）を含む）、コルチコステロイド／グルココルチコイド（プレドニゾロンメタスルホ安息香酸、チキソコルトールピバレート、プロピオン酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、及びブデソニドを含む）、抗生物質、例えばメトロニダゾールまたはシプロフロキサシン（または、例えば、瘻孔に苦しむ患者の処置に有用な他の抗生物質）、ならびに免疫抑制剤、例えば、アザチオプリン（例えば、ＩＭＵＲＡＮ（登録商標）及びＡＺＡＳＡＮ（登録商標））、６－メルカプトプリン（例えば、ＰＵＲＩＮＥＴＨＯＬ（登録商標））、メトトレキサート（例えば、ＴＲＥＸＡＬＬ（登録商標）、ＲＨＥＵＭＡＴＲＥＸ（登録商標））、タクロリムス（例えば、ＰＲＯＧＲＡＦ（登録商標））及びシクロスポリン（例えば、ＧＥＮＧＲＡＦ（登録商標）、ＮＥＯＲＡＬ（登録商標）、及びＳＡＮＤＩＭＭＵＮＥ（登録商標））が含まれる。かかる薬剤（複数可）は、経口的にまたは別の経路、例えば坐剤または浣腸を介して、当該分野で公知及び処方情報に記載されている投与量及び間隔で投与されてよい。

【０２３４】
さらには、ＩＬ２３抗体もしくは抗体誘導体、または前記の組み合わせは、１つもしくは複数の分子または他の処置と併せて使用することができ、ここで他の分子（複数可）及び／または処置（複数可）は、ＩＬ２３に直接結合しないまたは影響しないが、その組み合わせは処置されている状態の処置または予防に有効である。例えば、抗ＩＬ２３抗体は、プロバイオティクス療法、または腸内菌叢移植を含む、施錠な腸内菌叢を保存または維持するために使用される他の治療法と組み合わせて使用することができる。一実施形態では、分子（複数可）及び／または処置（複数可）の１つまたは複数は、治療の経過において他の分子（複数可）または処置（複数可）の１つまたは複数により引き起こされる状態、例えば、嘔気、疲労、脱毛症、悪液質、不眠症等を処置するまたは予防する。かかる薬剤（複数可）または治療法は、当該分野で公知及び処方情報に記載されている経路により、ならびに投与量及び間隔で施されてよい。

【０２３５】
いくつかの態様では、ＩＬ２３抗体もしくは抗体誘導体、または前記の組み合わせは、１つまたは複数の成分栄養処置と併せて使用することができる。例えば、Ｖｏｉｔｋ ｅｔ ａｌ．Ａｒｃｈ Ｓｕｒｇ １０７：３２９（１９７３）；Ｙａｍａｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔ Ｊ Ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ Ｄｉｓ ２８：３３５－３４０（２０１３）を参照されたい。

【０２３６】
追加の支持療法は、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）との可能性のある組み合わせ処置に含まれる；かかる支持療法は、（限定されないが）、鎮痛薬、及び抗コリン剤及び止瀉剤などである。かかる支持療法を組み合わせることは、処置レジメンの開始、患者の症状の減少及び彼らの生活の質の改善において有用であることができる。支持療法は、経口鉄、葉酸、及びビタミンB_{12}を投与することを含む。止瀉剤には、ジフェノキシラート、コデイン、ロペラミド、及び抗コリン剤（またはその薬学的等価物）が含まれるがこれらに限定されず、これらは、軽度の疾患を有する患者に、腸管運動の頻度を減少させ、直腸切迫を緩和するために投与されることができる。コレスチラミンは、すでに限定的な回盲部切除術を受けた患者における胆汁塩により誘発される結腸分泌を防ぐために患者において使用されることができる。抗コリン剤には、臭化クリジニウム、ジサイクロミン塩酸塩、ベラドンナのチンキ等が含まれるがこれらに限定されず、腹部痙攣、疼痛及び直腸切迫を減少させるのに有用である。支持または治療は、当該分野で公知及び処方情報に記載されている経路により、ならびに投与量及び間隔で投与されてよい。

【０２３７】
分子及び／または他の処置の組み合わせが使用される全てのそれぞれの場合において、個々の分子（複数可）及び／または処置（複数可）は、有効である、任意の順序で、任意の時間にわたって、例えば、同時、連続的、または交互に投与することができる。一実施形態では、処置の方法は、処置の第二の治療単位を開始する前に、１つの分子を用いた処置または他の処置の最初の治療単位を完了させることを含む。処置の最初の治療単位の終了時と処置の第二の治療単位の開始時との間の時間の長さは、治療の全体の治療単位が有効であることを可能にする任意の長さの時間、例えば、秒、分、時間、日、週、月、さらには年であることができる。

ＶＩＩ．ＩＬ２３経路バイオマーカーを検出するためのキット及びアッセイ

本開示は、ＩＬ２３経路バイオマーカー、例えば、ＩＬ２２、ＬＣＮ２、またはそれらの組み合わせ（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を、例えば、イムノアッセイ法を通して検出するためのキットも提供する。かかるキットは、例えば、１つまたは複数の抗ＩＬ２２及び／または抗ＬＣＮ２抗体を含む、本方法において使用される、様々な試薬のうちの１つまたは複数を（例えば、濃縮形態で）それぞれ有する容器を含むことができる。１つまたは複数の抗ＩＬ２２抗体及び／または抗ＬＣＮ２抗体、例えば、捕捉抗体は、固体支持体に既に付着した状態で提供されることができる。１つまたは複数の抗体抗ＩＬ２２抗体及び／または抗ＬＣＮ２抗体、例えば、検出抗体は、検出可能な標識、例えば、ビオチンまたはルテニウムキレートに既にコンジュゲートした状態で提供されることができる。

【０２３８】
キットは、検出可能な標識を抗体にカップリングするための試薬（ならびに標識自体）、緩衝液、及び／または試薬ならびに本明細書に提供するアッセイの実践を支持する器具類も提供することができる。ある特定の態様では、検出抗体に結合する標識された二次抗体を提供することができる。本開示に従って提供されるキットは、好適な容器、プレート、及び本明細書に提供するアッセイの実践に必要な任意の他の試薬または物質をさらに含むことができる。

【０２３９】
いくつかの態様では、キットは、高ストリンジェンシー条件下で、ＩＬ２２またはＬＣＮ２遺伝子配列のサブ配列をハイブリダイズすることができる１つまたは複数の核酸プローブ（例えば、天然に存在する及び／または科学的に修飾されたヌクレオチド単位を含むオリゴヌクレオチド）を含む。いくつかの態様では、高ストリンジェンシー条件下で、ＩＬ２２またはＬＣＮ２遺伝子配列のサブ配列をハイブリダイズすることができる１つまたは複数の核酸プローブ（例えば、天然に存在する及び／または科学的に修飾されたヌクレ

オチド単位を含むオリゴヌクレオチド）は、マイクロアレイチップに付着させる。

【０２４０】

本開示に従って提供されるキットは、プロセスを説明する小冊子または説明書も含むことができる。ＩＬ２２またはＬＣＮ２検出イムノアッセイについて、及び特にサンドイッチイムノアッセイ、例えば、ＥＬＩＳＡアッセイまたはＥＣＬアッセイについては、サンドイッチイムノアッセイプロセスは、固体支持体に付着させた第一の抗ＩＬ２２もしくは抗ＬＣＮ２「捕捉」抗体またはその抗原結合断片、及び第二の抗ＩＬ２２もしくは抗ＬＣＮ２「検出」抗体またはその抗原結合断片を含む。イムノアッセイは、本明細書に提供する方法または当業者に周知及び理解される方法により行うことができる。一態様では、イムノアッセイは、捕捉抗体またはその断片を固体支持体に付着させること、検査試料または対照試料を適用すること、ＩＬ２２またはＬＣＮ２を、試料中に存在する場合、捕捉抗体またはその断片に結合させること、捕捉抗体またはその断片に既に結合しているＩＬ２２またはＬＣＮ２に結合することができる、検出抗体またはその断片を適用すること、そして、ＩＬ２２またはＬＣＮ２に結合した検出抗体またはその断片の量を測定することを含む。ある特定の態様では、アッセイは、洗浄ステップ、ブロッキングステップ及びインキュベーションステップをさらに含むことができる。

【０２４１】

検査キットは、１つまたは複数のＩＬ２２またはＬＣＮ２検出アッセイ、例えば、イムノアッセイまたは核酸検出アッセイを実行するための説明書を含むことができる。キットに含まれる説明書は、包装材料に添付することも、添付文書として含めることもできる。説明書は、典型的には書面または印刷物であるが、それらに限定されない。かかる説明書を記憶し、エンドユーザーに伝えることができる任意の媒体が企図される。そのような媒体には、電気記憶媒体（例えば、磁気ディスク、テープ、カートリッジ、チップ）、光学媒体（例えば、ＣＤ－ＲＯＭ）等が含まれるが、これらに限定されない。本明細書で用いるとき、「説明書」という用語は、説明書を提供するインターネットサイトのアドレスを含むことができる。

ＶＩＩＩ．コンパニオン診断システム

本明細書に開示の方法は、可能性のある処置選択について臨床医または患者に知らせる、例えば、ウェブサーバを介して利用可能な、コンパニオン診断として提供することができる。本明細書に開示の方法は、生体試料を採取するまたは別様に得ること、ならびに本明細書に開示のＩＬ２３経路バイオマーカーのレベル（例えば、ＩＬ２２、ＬＣＮ２、及び／またはそれらの組み合わせのタンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を単独で、または他のバイオマーカー（例えば、ＩＬ２３経路の他の成分、ＩＬ２３経路から下流のバイオマーカー、または当該分野で公知の炎症性経路の成分）と組み合わせて、検出及び測定するための分析方法を行うことを含むことができる。ＩＬ２２、ＬＣＮ２と組み合わせることができる例示的なバイオマーカー及びそれらの組み合わせは、本明細書において上に考察する。

【０２４２】

ＩＬ２２、ＬＣＮ２、及びそれらの組み合わせのレベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）、あるいは測定されたレベルから誘導される正規化スコアは、単独で（例えば、処置、診断、予後、またはモニタリング目的のために）、または他のバイオマーカー（例えば、遺伝子シグネチャーを誘導するために使用されるパネル遺伝子）から誘導されたレベルもしくは正規化スコアと組み合わせて使用することができる。これらのスコアを、例えば、（ｉ）性別、（ｉｉ）年齢、（ｉｉｉ）ボディ・マス・インデックス、（ｉｖ）喫煙状態、（ｖ）併用している薬物、（ｖｉ）健康評価品質（ＨＡＱ）、または２つ以上の組み合わせなどの臨床的バイオマーカーに対応する他のスコアと組み合わせて、診断スコアを得ることもできる。このアプローチでは、診断スコアは、疾患の存在の有無の指標である予め設定された閾値と比較される全てのマーカー計算の合計から決定される単一の数であってよい。または、診断スコアは、それぞれがバイオマーカー値を表す一連のバーであってよく、応答のパターンは、疾患の存在の有無の決定のために予

め設定されたパターンと比較されてよい。

【０２４３】

本明細書に記載の方法の少なくともいくつかの態様は、必然的に含まれる計算の複雑性のために、バイオマーカーとしてのＩＬ２２、ＬＣＮ２、及びそれらの組み合わせの使用を含む方法は、コンピュータの使用により実施することができる。いくつかの態様では、コンピュータシステムは、プロセッサ、入力デバイス、出力デバイス、記憶デバイス、コンピュータ可読記憶媒体リーダー、通信システム、プロセシング加速（例えば、ＤＳＰまたは特殊用途プロセッサ）、及びメモリーを含む、バスを介して電気的に連結されるハードウェア要素を含む。コンピュータ可読記憶媒体リーダーは、コンピュータ可読記憶媒体にさらに連結されることができ、この組み合わせは、包括的に、一時的及び／またはより永久的にコンピュータ可読情報を含有するための、遠隔、ローカル、固定及び／または取り外し可能な記憶デバイスと記憶媒体、メモリー等を表し、これは、記憶デバイス、メモリー及び／または任意の他のそのようなアクセス可能なシステムリソースを含むことができる。

【０２４４】

単一のアーキテクチャを使用して、現在望ましいプロトコル、プロトコルの変形型、拡張等に従ってさらに構成されることができる１つまたは複数のサーバを実装し得る。しかしながら、当業者には、実施形態が、より具体的なアプリケーション要件に従って良好に使用され得ることが明らかであるだろう。カスタマイズされたハードウェアもまた使用してよく、及び／または特定の要素がハードウェア、ソフトウェアもしくはその両方において実装されてよい。さらに、ネットワーク入力／出力デバイス（図示せず）などの他のコンピュータデバイスへの接続を採用してよいが、他のコンピュータデバイスへの有線、無線、モデム、及び／または他の接続（１つまたは複数）も使用してよいことが理解されたい。

【０２４５】

一態様では、システムは、入力データを１つまたは複数のプロセッサに提供するための１つまたは複数のデバイスをさらに含む。システムは、順位付けされたデータ要素のデータセットを記憶するためのメモリーをさらに含む。別の態様では、入力データを提供するためのデバイスは、データ要素の特徴を検出するための検出器、例えば、蛍光プレートリーダー、質量分析計、または遺伝子チップリーダを含む。

【０２４６】

システムは、データベース管理システムを追加で含んでよい。ユーザのリクエストまたはクエリは、訓練セットのデータベースから関連情報を抽出するためにクエリを処理するデータベース管理システムにより理解される適切な言語にフォーマットされることができる。システムは、ネットワークサーバ及び１つまたは複数のクライアントが接続されるネットワークに接続可能であってよい。ネットワークは、当該技術分野で公知であるように、ローカルエリアネットワーク（ＬＡＮ）または広域ネットワーク（ＷＡＮ）であってよい。好ましくは、サーバは、コンピュータプログラム製品（例えば、ソフトウェア）を実行して、ユーザのリクエストを処理するためのデータベースデータにアクセスするために必要なハードウェアを含む。システムは、データ要素に関するデータをシステムに提供する（例えば発現値）ための入力デバイスと通信することができる。一態様では、入力デバイスは、例えば、質量分析計、遺伝子チップまたはアレイリーダ等を含む遺伝子発現プロファイルシステムを含むことができる。

【０２４７】

本明細書に記載のいくつかの態様は、コンピュータプログラム製品を含むように実装することができる。コンピュータプログラム製品は、アプリケーションプログラムを、データベースを有するコンピュータ上で実行させるための媒体に具現化されたコンピュータ可読プログラムコードを有するコンピュータ可読媒体を含み得る。本明細書で用いるとき、「コンピュータプログラム製品」は、任意の性質の物理媒体上に含有され（例えば、記述された、電子的、磁気的、光学的、または別様）、コンピュータまたは他の自動化された

データ処理システムと共に使用され得る、自然またはプログラミング言語の文の形態の系統的な指示のセットを表す。そのようなプログラミング言語文は、コンピュータまたはデータ処理システムにより実行された場合、コンピュータまたはデータ処理システムを、記述の具体的な内容に従って機能させる。

【０２４８】

コンピュータプログラム製品は、限定されることなく、ソース及びオブジェクトコード形態でのプログラム、ならびに／またはコンピュータ可読媒体に埋め込まれたテストもしくはデータライブラリを含む。さらには、コンピュータシステムまたはデータ処理機器デバイスが予め選択された様式で機能することを可能にするコンピュータプログラム製品が、オリジナルソースコード、アセンブリコード、オブジェクトコード、機械言語、上記の暗号化または圧縮されたバージョン、及びありとあらゆる等価物を含むがこれらに限定されない、いくつかの形態で提供されてよい。

【０２４９】

一態様では、コンピュータプログラム製品は、例えば、患者から採取した試料中のＩＬ２３経路バイオマーカーのレベルが所定の閾値レベルを超えるまたは下回る場合、例えば、ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルがそれぞれの所定の閾値レベルを超える場合に、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を、それを必要とする患者に投与するか否かを決定するための、本明細書に開示の処置、診断、予後またはモニタリング方法を実装するために提供される。

【０２５０】

いくつかの態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ＩＬ２３のｐ１９サブユニット（配列番号１３）、ＩＬ２３のｐ４０サブユニット（配列番号１４）、または両方に特異的に結合することができる抗ＩＬ２３抗体である。

【０２５１】

いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の重鎖（ＨＣ）（配列番号１５）及び／もしくは軽鎖（配列番号１６）、またはその抗原結合断片、変異体もしくは誘導体を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の重鎖可変領域（ＶＨ）（配列番号５）及び／または軽鎖可変領域（ＶＬ）（配列番号６）を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、ＭＥＤＩ２０７０の相補性決定領域（配列番号３１～３６）の少なくとも１つを含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４３の配列を含むＶＨ領域及び／もしくは配列番号４４の配列を含むＶＬ領域、またはその抗原結合断片、変異体もしくは誘導体を含む。いくつかの態様では、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４５～４７の相補性決定領域（配列番号４３のＶＨのＣＤＲ）及び／または配列番号４８～５０（配列番号４４のＶＬのＣＤＲ）の少なくとも１つを含む。

【０２５２】

他の態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ウステキヌマブもしくはブリアキヌマブ（ＩＬ２３のｐ４０サブユニットを標的とする）、グセルクマブ、チルドラキズマブ、ＢＩ－６５５０６６もしくはＬＹ－３０７４８２８（ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする）、その抗原結合断片、またはそれらの組み合わせから選択される抗ＩＬ２３抗体である。他の態様では、ＩＬ２３アンタゴニストは、ＩＬ２３への結合に関して、ウステキヌマブもしくはブリアキヌマブ（ＩＬ２３のｐ４０サブユニットを標的とする）、グセルクマブ、チルドラキズマブ、ＢＩ－６５５０６６もしくはＬＹ－３０７４８２８（ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする）、その抗原結合断片、またはそれらの組み合わせと競合する分子（例えば、抗体）である。

【０２５３】

コンピュータプログラム製品は、コンピュータデバイスまたはシステムのプロセッサにより実行可能なプログラムコードを具現化するコンピュータ可読媒体を含み、該プログラ

ムコードは、ａ）対象からの生体試料に帰属するデータを取得するコードであって、データは、ＩＬ２３経路バイオマーカー（例えば、ＩＬ２２、及び／またはＬＣＮ２）レベル値（存在／不在、量、またはこれらのレベル値から別様に誘導されるデータ）を、単独でまたは生体試料中の他のバイオマーカーに対応する値（例えば、生物学的マーカーまたは臨床的マーカー）と組み合わせて含む。これらの値は、臨床バイオマーカー、例えば、疾患もしくは障害の重症度を示すものに、またはかかる疾患もしくは障害を有する患者の素因に対応する値と組み合わされることができ、ならびに、（ｂ）例えば、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、ＭＥＤＩ２０７０などの、ＩＬ２３のｐ１９サブユニットを標的とする、例えば、抗ＩＬ２３抗体、またはその抗原結合断片）を、それを必要とする患者に投与するか否かを示す、分類法を実行するコードを含む。

【０２５４】

様々な態様を方法または装置として説明してきたが、態様は、コンピュータと連結したコード、例えば、コンピュータ上に存在するコードまたはコンピュータによりアクセス可能なコードを通して実行可能であることが理解されたい。例えば、ソフトウェア及びデータベースを使用して、上述の方法の多くを実行することが可能である。ゆえに、ハードウェアにより達成される態様に加えて、これらの態様が、具現化され、本明細書に開示する機能を使用可能にするコンピュータ可読プログラムコードを有するコンピュータ使用可能媒体で構成される製品の使用を通じて、達成可能であることにも留意されたい。それゆえ、態様もそのプログラムコード手段において、本特許により保護されるとみなされることが望ましい。

【０２５５】

さらには、いくつかの態様は、限定されることなく、ＲＡＭ、ＲＯＭ、磁気媒体、光学媒体、または磁気光学媒体を含む、事実上任意の種類のコンピュータ可読メモリー内に保存されたコードであることができる。さらにより一般的には、いくつかの態様は、限定されないが、汎用プロセッサ、マイクロコード、ＰＬＡ、またはＡＳＩＣ上で動作するソフトウェアを含む、ソフトウェアにて、ハードウェアにて、またはそれらの任意の組み合わせにて実装され得る。

【０２５６】

また、いくつかの態様は、搬送波中で具現化されるコンピュータシグナル、ならびに伝送媒体を通して伝搬されるシグナル（例えば、電気的及び光学的）として達成され得ることが想定される。ゆえに、上述の様々なタイプの情報が、データ構造等の構造にフォーマットされ得、伝送媒体を通して電気シグナルとして伝送されるかまたはコンピュータ可読媒体上に保存され得る。

ＩＸ．実施形態

Ｅ１．患者のインターロイキン－２３（ＩＬ２３）媒介疾患を処置する方法であって、ＩＬ２３アンタゴニストを患者に、前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されるまたは同定される場合に、投与することを含む、前記方法。

【０２５７】

Ｅ２．ＩＬ２３媒介疾患を有する患者を処置する方法であって、患者へのＩＬ２３アンタゴニストの前記投与を、前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）低いもしくは低減したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）低いもしくは低減したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されるまたは同定される場合に、保留するまたは開始しないことを含む、前記方法。

【０２５８】

Ｅ３．患者のインターロイキン－２３（ＩＬ２３）媒介疾患を処置する方法であって、前記患者が抗ＴＮＦ剤を用いた処置に対して失敗、非応答性または不耐性であり、前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されるまたは同定される場合に、ＩＬ２３アンタゴニストを前記患者に投与することを含む、前記方法。

【０２５９】

Ｅ４．ＩＬ２３媒介疾患を有する患者を、ＩＬ－２３アンタゴニストを用いて処置するか否かを決定する方法であって、前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されるまたは同定される場合に、前記患者を処置すると決定することを含む、前記方法。

【０２６０】

Ｅ５．ＩＬ２３媒介疾患を有すると診断された患者を、ＩＬ２３アンタゴニストを用いた処置のための候補として選択する方法であって、前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、（ｉ）高いもしくは増加したレベルのインターロイキン－２２（ＩＬ２２）及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのリポカリン２（ＬＣＮ２）を前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されるまたは同定される場合に、前記患者を処置のために選択することを含む、前記方法。

【０２６１】

Ｅ６．前記患者から得られた前記試料のうちの１つもしくは複数におけるＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定することまたは前記試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定するように臨床検査室もしくは医療提供者に指示することならびに／または前記試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２のレベルを測定するために前記患者から得られた前記１つもしくは複数の試料を臨床検査室もしくは医療提供者に提出することをさらに含む、実施形態Ｅ１～Ｅ５のいずれか一項に記載の方法。

【０２６２】

Ｅ７．前記患者から得られた前記１つまたは複数の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルを決定することをさらに含む、実施形態Ｅ１～Ｅ６のいずれか一項に記載の方法。

【０２６３】

Ｅ８．医療提供者に、前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、前記試料のうちの１つまたは複数において（ｉ）高いもしくは増加したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）高いもしくは増加したレベルのＬＣＮ２を有すると決定されるまたは同定される場合に、ＩＬ２３アンタゴニストを前記患者に投与するように、あるいは前記患者が所定のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２レベルと比較して、前記試料のうちの１つまたは複数において（ｉ）低いもしくは低減したレベルのＩＬ２２及び／または（ｉｉ）低いもしくは低減したレベルのＬＣＮ２を有すると決定されるまたは同定される場合に、ＩＬ２３アンタゴニストの前記患者への前記投与を保留する、開始しない、または否定するように、助言することをさらに含む、実施形態Ｅ１～Ｅ７のいずれか一項に記載の方法。

【０２６４】

Ｅ９．ＩＬ２３媒介疾患を有すると診断された患者におけるＩＬ２３アンタゴニストの

有効性または薬力学を測定する方法であって、（ａ）前記患者から採取した第一の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルを測定すること、（ｂ）ＩＬ２３アンタゴニストを投与すること、ならびに（ｃ）前記患者から採取した第二の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルを測定することを含み、前記第一の試料中の患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルと比較した前記第二の試料中のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルにおける減少が、前記患者が処置に応答していることを示す、前記方法。

【０２６５】

Ｅ１０．前記第二の試料が、前記ＩＬ２３アンタゴニストの投与後、１、２、４、８、１２、もしくは２８週間、またはその間の時に採取される、実施形態Ｅ９に記載の方法。

Ｅ１１．前記ＩＬ２３アンタゴニストが、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片である、実施形態Ｅ１～Ｅ１０のいずれか一項に記載の方法。

【０２６６】

Ｅ１２．前記抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片が、ＩＬ２３のｐ１９サブユニット（配列番号１３）、ＩＬ２３のｐ４０サブユニット（配列番号１４）、または両方に結合する、実施形態Ｅ１１に記載の方法。

【０２６７】

Ｅ１３．前記抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片が、ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ、グセルクマブ、ＢＩ－６５５０６６、チルドラキヌマブ、ＬＹ－３０７４８２８、またはその抗原結合断片を含む、実施形態Ｅ１１またはＥ１２のいずれか一項に記載の方法。

【０２６８】

Ｅ１４．前記抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片が、（ｉ）配列番号５を含むもしくはこれからなる可変領域（ＶＨ）及び／または配列番号６を含むもしくはこれからなる軽鎖可変領域（ＶＬ）、あるいは（ｉｉ）配列番号４３を含むもしくはこれからなる可変領域（ＶＨ）及び／または配列番号４４を含むもしくはこれからなる軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、実施形態１１に記載の方法。

【０２６９】

Ｅ１５．前記抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片が、配列番号３１～３６または配列番号４５～５０から選択される少なくとも１つ、２つ、３つ、４つまたは６つの相補性決定領域を含む、実施形態１１に記載の方法。

【０２７０】

Ｅ１６．前記抗体が、固定用量で投与される、実施形態Ｅ１４またはＥ１５のいずれか一項に記載の方法。

Ｅ１７．前記固定用量が、１０～１０００ｍｇ／用量である、実施形態Ｅ１６に記載の方法。

【０２７１】

Ｅ１８．前記固定用量が、約２１０ｍｇ／用量または約７００ｍｇ／用量である、実施形態Ｅ１６に記載の方法。

【０２７２】

Ｅ１９．前記患者が、前記ＩＬ２３媒介疾患または障害の処置のための１つまたは複数の追加の治療を用いて、ＩＬ２３アンタゴニストまたは抗ＩＬ２３抗体もしくは抗原結合断片の投与の前、最中、後または代わりに処置されている、実施形態Ｅ１～Ｅ１８のいずれか一項に記載の方法。

【０２７３】

Ｅ２０．前記患者から採取した前記１つもしくは複数の試料及び／または前記１つもしくは複数の対照試料が、全血、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、脳脊髄液、胸膜液、心膜液、腹水、滑液、上皮細胞、尿、便、皮膚、組織生検、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される１つまたは複数である、実施形態Ｅ１～Ｅ１９のいずれか一項に記載の方法。

【０２７４】
Ｅ２１．前記１つまたは複数の対照試料が、（ｉ）正常な健常個体から得られた試料（１つまたは複数）、（ｉｉ）非ＩＬ２３媒介疾患を有する患者から得られた試料（１つまたは複数）、または（ｉｉｉ）それらの組み合わせである、実施形態Ｅ１～Ｅ２０のいずれか一項に記載の方法。
【０２７５】
Ｅ２２．前記患者のＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２のレベルが、実施例３に記載のイムノアッセイを含む、イムノアッセイにおいて測定される、実施形態Ｅ１～Ｅ２１のいずれか一項に記載の方法。
【０２７６】
Ｅ２３．ＩＬ１７Ｆ、ＩＬ１７Ａ／Ｆ、ＩＬ２３Ｒ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ６、ＩＬ２１、ＴＮＦ、ＣＣＲ６、ＣＣＬ２２、ＩＬ１Ｒ１、ＩＦＮγ、Ｓ１００Ａ１２、ＤＥＦＢ－２、ＤＥＦＢ－４、ＩＬ１、ＳＥＲＰＩＮＢ３、ＰＩ３／エラフィン、ＬＬ３７、ＲＯＲγ、ＲＯＲγＴ、ＩＬ２６、Ｓ１００Ａ７、ＤＥＦＢ１０３Ｂ、及びＧＭ－ＣＳＦからなる群より選択される１つまたは複数のＩＬ２３経路バイオマーカーのレベルを決定することをさらに含む、実施形態Ｅ１～Ｅ２２のいずれか一項に記載の方法。
【０２７７】
Ｅ２４．ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の前記所定の閾値レベルが、（ａ）ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の約平均レベル、（ｂ）ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の約中央値レベル、ならびに（ｃ）表４または５に記載するＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２の約１番目、２番目、３番目、４番目、５番目、６番目、７番目、８番目、または９番目の十分位数ベースラインレベルからなる群より選択され、これは、イムノアッセイを使用して、複数の（ｉ）正常な健常患者、（ｉｉ）非ＩＬ２３媒介疾患を有する患者、及び／または（ｉｉｉ）ＩＬ２３媒介疾患を有する患者からの血清において測定される、実施形態Ｅ１～Ｅ２３のいずれか一項いずれか一項に記載の方法。
【０２７８】
Ｅ２５．前記ＩＬ２３媒介疾患または障害が、肺疾患、炎症性腸疾患、慢性炎症性皮膚疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、感染、または癌である、実施形態Ｅ１～Ｅ２４のいずれか一項に記載の方法。
【０２７９】
Ｅ２６．前記ＩＬ２３媒介疾患または障害が、喘息、ＩＰＦ、ＣＯＰＤ．クローン病、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、セリアック病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、湿疹、乾癬、円形脱毛症、掌蹠膿疱症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、関節炎、関節リウマチ（ＲＡ）、リウマチ障害、ＡＮＣＡ血管炎、ベーチェット病、自己免疫性甲状腺炎、１型糖尿病、多発性硬化症（ＭＳ）、シェーグレン症候群（ＳＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、アルツハイマー病、マイコバクテリア疾患、リーシュマニア症、真菌感染、ウイルス感染、胃癌、結腸直腸癌、食道癌、白血病、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）関連肝細胞癌、乳癌、肺癌、及び上咽頭癌からなる群より選択される、実施形態Ｅ１～Ｅ２５のいずれか一項に記載の方法。
【０２８０】
Ｅ２７．前記炎症性腸疾患が、クローン病、ＵＣまたはセリアック病である、実施形態Ｅ２５に記載の方法。
Ｅ２８．前記患者が、ＣＲＰ≧５ｍｇ／Ｌのレベル及び／またはＦＣＰ≧２５０μｇ／ｇのレベル、ＦＣＰ≧２００μｇ／ｇのレベル、ＦＣＰ≧１５０μｇ／ｇのレベル、ＦＣＰ≧１００μｇ／ｇのレベル、もしくは少なくとも約１００μｇ／ｇ～少なくとも約２５０μｇ／ｇのＦＣＰレベルを、前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定される、実施形態Ｅ２７に記載の方法。
【０２８１】
Ｅ２９．（ａ）前記所定のＩＬ２２閾値レベルが、イムノアッセイを使用して測定して、少なくとも約７．９ｐｇ／ｍＬ～少なくとも約３１．４ｐｇ／ｍＬである、及び／また

は（ｂ）前記所定のＬＣＮ２閾値レベルが、イムノアッセイを使用して測定して、少なくとも約１４３ｎｇ／ｍＬ～少なくとも約２６１ｎｇ／ｍＬである、実施形態Ｅ１～Ｅ２８のいずれか一項に記載の方法。

【０２８２】

Ｅ３０．（ａ）前記所定のＩＬ２２閾値レベルが、イムノアッセイを使用して測定して、約１５．６ｐｇ／ｍＬである、及び／または（ｂ）前記所定のＬＣＮ２閾値レベルが、イムノアッセイを使用して測定して、約２１５ｎｇ／ｍＬである、実施形態Ｅ２９に記載の方法。

【０２８３】

Ｅ３１．（ａ）前記所定のＩＬ２２閾値レベルが、ＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で約７．９ｐｇ／ｍＬ、約１１．３ｐｇ／ｍＬ、約１２．７ｐｇ／ｍＬ、約１５．６ｐｇ／ｍＬ、約１９．６ｐｇ／ｍＬ、約２３．１ｐｇ／ｍＬ、約３１．４ｐｇ／ｍＬもしくは約４６．８ｐｇ／ｍＬである、及び／または（ｂ）前記所定のＬＣＮ２閾値レベルが、ＬＣＮ２イムノアッセイを使用して測定して、血清中で約１４２．８ｎｇ／ｍＬ、約１６３．６ｎｇ／ｍＬ、約１８４．３ｎｇ／ｍＬ、約２０１．３ｎｇ／ｍＬ、約２１４．６ｎｇ／ｍＬ、約２３３．４ｎｇ／ｍＬ、約２６１．１ｎｇ／ｍＬ、約２９４．８ｎｇ／ｍＬ、または約３２６．６ｎｇ／ｍＬである、実施形態Ｅ１～Ｅ２８のいずれか一項に記載の方法。

【０２８４】

Ｅ３２．前記ＩＬ２３アンタゴニストまたは抗ＩＬ２３抗体もしくはその抗原結合断片の投与が、前記抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片の最初の投与後に、少なくとも１００点のクローン病活動指数（ＣＤＡＩ）応答スコア減少及び／または１５０点未満への総ＣＤＡＩスコアの減少をもたらす、実施形態Ｅ２７～Ｅ３１のいずれか一項に記載の方法。

【０２８５】

Ｅ３３．少なくとも１００点のＣＤＡＩ応答スコア減少または１５０点未満への総ＣＤＡＩスコアの減少が、前記ＩＬ２３アンタゴニストまたは抗ＩＬ２３抗体もしくはその抗原結合断片の最初の投与後、１、２、４、８、１２、１６または２４週間以内またはそれ以降に生じる、実施形態Ｅ３２に記載の方法。

【０２８６】

Ｅ３４．患者のインターロイキン－２３（ＩＬ２３）媒介疾患を処置する方法であって、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、抗ＩＬ２３抗体を含む）を患者に、前記患者が所定のＩＬ２３経路活動性閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２３経路活動性レベルと比較して、増加したまたは高い活動性を前記患者から採取した１つまたは複数の試料中に有すると決定されるまたは同定される場合に、投与することを含む、前記方法。

【０２８７】

Ｅ３５．ＩＬ２２、ＬＣＮ２、ＣＣＬ２０、ＩＬ１７Ｆ、ＩＬ１７Ａ／Ｆ、ＩＬ２３Ｒ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ６、ＩＬ２１、ＴＮＦ、ＣＣＲ６、ＣＣＬ２２、ＩＬ１Ｒ１、ＩＦＮγ、Ｓ１００Ａ１２、ＤＥＦＢ－２、ＤＥＦＢ－４、ＩＬ１、ＳＥＲＰＩＮＢ３、ＰＩ３／エラフィン、ＬＬ３７、ＲＯＲγ、ＲＯＲγＴ、ＩＬ２６、Ｓ１００Ａ７、ＤＥＦＢ１０３Ｂ、及びＧＭ－ＣＳＦからなる群より選択される、１つまたは複数のＩＬ２３経路バイオマーカーのレベルを決定することをさらに含み、所定のＩＬ２３経路バイオマーカー閾値レベルと比較して、または１つもしくは複数の対照試料中のＩＬ２３経路バイオマーカーレベルと比較して、前記患者から採取した１つまたは複数の試料中のＩＬ２３経路バイオマーカーのうちの１つまたは複数の増加したまたは高いレベルが、増加したまたは高い活動性を有するＩＬ２３経路を示す、実施形態Ｅ３４に記載の方法。

略語表

【０２８８】

【表１－１】

略語または専門用語	定義
ADA(複数可)	抗薬物抗体／抗体
AE	有害事象
ANCOVA	共分散分析
AS	強直性脊椎炎
CD	クローン病
CDAI	クローン病活動指数
CRP	C反応性蛋白
DNA	デオキシリボ核酸
GI	胃腸
IBD	炎症性腸疾患
IBDQ	炎症性腸疾患質問票
IFN	インターフェロン
IgG2	免疫グロブリンG2
IL	インターロイキン
IM	免疫原性
IV	静脈内
LOCF	最終観察繰越法
Mab	モノクローナル抗体
MedDRA	医薬品規制用語集
mITT	修正治療企図解析(ITT解析)
MS	多発性硬化症
NK	ナチュラルキラー
PD	薬力学
PK	薬物動態
PP	パープロトコル
PRO	患者報告アウトカム
PsO	乾癬
Q4W	4週間毎
RA	関節リウマチ
RNA	リボ核酸
SAE	重篤な有害事象
SC	皮下(に)
Th	Tヘルパー
TNFα	腫瘍壊死因子ーアルファ
UC	潰瘍性大腸炎

【０２８９】

【表１－２】

略語または専門用語	定義
w／v	重量／体積

【０２９０】

配列

【０２９１】
【表２－１】

配列番号	記載	配列
1	IL22遺伝子(mRNA)	CGACCAGGTTCTCCTTCCCCAGTCACCAGTTGCTCGAGTTAGAATTGTCT GCAATGGCCGCCCTGCAGAAATCTGTGAGCTCTTTCCTTATGGGGACCCT GGCCACCAGCTGCCTCCTTCTCTTGGCCCTCTTGGTACAGGGAGGAGCAG CTGCGCCCATCAGCTCCCACTGCAGGCTTGACAAGTCCAACTTCCAGCAG CCCTATATCACCAACCGCACCTTCATGCTGGCTAAGGAGGCTAGCTTGGC TGATAACAACACAGACGTTCGTCTCATTGGGGAGAAACTGTTCCACGGAG TCAGTATGAGTGAGCGCTGCTATCTGATGAAGCAGGTGCTGAACTTCACC CTTGAAGAAGTGCTGTTCCCTCAATCTGATAGGTTCCAGCCTTATATGCA GGAGGTGGTGCCCTTCCTGGCCAGGCTCAGCAACAGGCTAAGCACATGTC ATATTGAAGGTGATGACCTGCATATCCAGAGGAATGTGCAAAAGCTGAAG GACACAGTGAAAAAGCTTGGAGAGAGTGGAGAGATCAAAGCAATTGGAGA ACTGGATTTGCTGTTTATGTCTCTGAGAAATGCCTGCATTTGACCAGAGC AAAGCTGAAAAATGAATAACTAACCCCCTTTCCCTGCTAGAAATAACAAT TAGATGCCCCAAAGCGATTTTTTTTAACCAAAAGGAAGATGGGAAGCCAA ACTCCATCATGATGGGTGGATTCCAAATGAACCCCTGCGTTAGTTACAAA GGAAACCAATGCCACTTTTGTTTATAAGACCAGAAGGTAGACTTTCTAAG CATAGATATTTATTGATAACATTTCATTGTAACTGGTGTTCTATACACAG AAAACAATTTATTTTTTAAATAATTGTCTTTTTCCATAAAAAAGATTACT TTCCATTCCTTTAGGGGAAAAAACCCCTAAATAGCTTCATGTTTCCATAA TCAGTACTTTATATTTATAAATGTATTTATTATTATTATAAGACTGCATT TTATTTATATCATTTTATTAATATGGATTTATTTATAGAAACATCATTCG ATATTGCTACTTGAGTGTAAGGCTAATATTGATATTTATGACAATAATTA TAGAGCTATAACATGTTTATTTGACCTCAATAAACACTTGGATATCC
2	IL22タンパク質	MAALQKSVSSFLMGTLATSCLLLLALLVQGGAAAPISSHCRLDKSNFQQP YITNRTFMLAKEASLADNNTDVRLIGEKLFHGVSMSERCYLMKQVLNFTL EEVLFPQSDRFQPYMQEVVPFLARLSNRLSTCHIEGDDLHIQRNVQKLKD TVKKLGESGEIKAIGELDLLFMSLRNACI
3	LCN2遺伝子(mRNA)	ACTCGCCACCTCCTCTTCCACCCCTGCCAGGCCCAGCAGCCACCACAGCG CCTGCTTCCTCGGCCCTGAAATCATGCCCCTAGGTCTCCTGTGGCTGGGC CTAGCCCTGTTGGGGGCTCTGCATGCCCAGGCCCAGGACTCCACCTCAGA CCTGATCCCAGCCCCACCTCTGAGCAAGGTCCCTCTGCAGCAGAACTTCC AGGACAACCAATTCCAGGGGAAGTGGTATGTGGTAGGCCTGGCAGGGAAT GCAATTCTCAGAGAAGACAAAGACCCGCAAAAGATGTATGCCACCATCTA TGAGCTGAAAGAAGACAAGAGCTACAATGTCACCTCCGTCCTGTTTAGGA AAAAGAAGTGTGACTACTGGATCAGGACTTTTGTTCCAGGTTGCCAGCCC GGCGAGTTCACGCTGGGCAACATTAAGAGTTACCCTGGATTAACGAGTTA CCTCGTCCGAGTGGTGAGCACCAACTACAACCAGCATGCTATGGTGTTCT TCAAGAAAGTTTCTCAAAACAGGGAGTACTTCAAGATCACCCTCTACGGG AGAACCAAGGAGCTGACTTCGGAACTAAAGGAGAACTTCATCCGCTTCTC

【０２９２】

【表２－２】

配列番号	記載	配列
		CAAATCTCTGGGCCTCCCTGAAAACCACATCGTCTTCCCTGTCCCAATCG ACCAGTGTATCGACGGCTGAGTGCACAGGTGCCGCCAGCTGCCGCACCAG CCCGAACACCATTGAGGGAGCTGGGAGACCCTCCCCACAGTGCCACCCAT GCAGCTGCTCCCCAGGCCACCCCGCTGATGGAGCCCCACCTTGTCTGCTA AATAAACATGTGCCCTCAGGCCAAAAAAAAAAAAAAAAAA
4	LCN2タンパク質	MPLGLLWLGLALLGALHAQAQDSTSDLIPAPPLSKVPLQQNFQDNQFQGK WYVVGLAGNAILREDKDPQKMYATIYELKEDKSYNVTSVLFRKKKCDYWI RTFVPGCQPGEFTLGNIKSYPGLTSYLVRVVSTNYNQHAMVFFKKVSQNR EYFKITLYGRTKELTSELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPVPIDQCIDG
5	MEDI2070 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAV IWYDGSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR GYTSSWYPDAFDIWGQGTMVTVSS
6	MEDI2070 VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNTGAGYDVHWYQQVPGTAPKLLI YGSGNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGW VFGGGTRLTVL
7	ＣＲＰ遺伝子（mRNA）	AAGGCAAGAGATCTAGGACTTCTAGCCCCTGAACTTTCAGCCGAATACAT CTTTTCCAAAGGAGTGAATTCAGGCCCTTGTATCACTGGCAGCAGGACGT GACCATGGAGAAGCTGTTGTGTTTCTTGGTCTTGACCAGCCTCTCTCATG CTTTTGGCCAGACAGACATGTCGAGGAAGGCTTTTGTGTTTCCCAAAGAG TCGGATACTTCCTATGTATCCCTCAAAGCACCGTTAACGAAGCCTCTCAA AGCCTTCACTGTGTGCCTCCACTTCTACACGGAACTGTCCTCGACCCGTG GGTACAGTATTTTCTCGTATGCCACCAAGAGACAAGACAATGAGATTCTC ATATTTTGGTCTAAGGATATAGGATACAGTTTTACAGTGGGTGGGTCTGA AATATTATTCGAGGTTCCTGAAGTCACAGTAGCTCCAGTACACATTTGTA CAAGCTGGGAGTCCGCCTCAGGGATCGTGGAGTTCTGGGTAGATGGGAAG CCCAGGGTGAGGAAGAGTCTGAAGAAGGGATACACTGTGGGGGCAGAAGC AAGCATCATCTTGGGGCAGGAGCAGGATTCCTTCGGTGGGAACTTTGAAG GAAGCCAGTCCCTGGTGGGAGACATTGGAAATGTGAACATGTGGGACTTT GTGCTGTCACCAGATGAGATTAACACCATCTATCTTGGCGGGCCCTTCAG TCCTAATGTCCTGAACTGGCGGGCACTGAAGTATGAAGTGCAAGGCGAAG TGTTCACCAAACCCCAGCTGTGGCCCTGAGGCCCAGCTGTGGGTCCTGAA GGTACCTCCCGGTTTTTTTACACCGCATGGGCCCCACGTCTCTGTCTCTGG TACCTCCCGCTTTTTTTACACTGCATGGTTCCCACGTCTCTGTCTCTGGGC CTTTGTTCCCCTATATGCATTGCAGGCCTGCTCCACCCTCCTCAGCGCCT GAGAATGGAGGTAAAGTGTCTGGTCTGGGAGCTCGTTAACTATGCTGGGA AACGGTCCAAAAGAATCAGAATTTGAGGTGTTTTGTTTTCATTTTTATTT CAAGTTGGACAGATCTTGGAGATAATTTCTTACCTCACATAGATGAGAAA ACTAACACCCAGAAAGGAGAAATGATGTTATAAAAAACTCATAAGGCAAG AGCTGAGAAGGAAGCGCTGATCTTCTATTTAATTCCCCACCCATGACCCC CAGAAAGCAGGAGGGCATTGCCCACATTCACAGGGCTCTTCAGTCTCAGA ATCAGGACACTGGCCAGGTGTCTGGTTTGGGTCCAGAGTGCTCATCATCA

【０２９３】

【表２－３】

配列番号	記載	配列
		TGTCATAGAACTGCTGGGCCCAGGTCTCCTGAAATGGGAAGCCCAGCAAT ACCACGCAGTCCCTCCACTTTCTCAAAGCACACTGGAAAGGCCATTAGAA TTGCCCCAGCAGAGCAGATCTGCTTTTTTTCCAGAGCAAAATGAAGCACT AGGTATAAATATGTTGTTACTGCCAAGAACTTAAATGACTGGTTTTTGTT TGCTTGCAGTGCTTTCTTAATTTTATGGCTCTTCTGGGAAACTCCTCCCC TTTTCCACACGAACCTTGTGGGGCTGTGAATTCTTTCTTCATCCCCGCAT TCCCAATATACCCAGGCCACAAGAGTGGACGTGAACCACAGGGTGTCCTG TCAGAGGAGCCCATCTCCCATCTCCCCAGCTCCCTATCTGGAGGATAGTT GGATAGTTACGTGTTCCTAGCAGGACCAACTACAGTCTTCCCAAGGATTG AGTTATGGACTTTGGGAGTGAGACATCTTCTTGCTGCTGGATTTCCAAGC TGAGAGGACGTGAACCTGGGACCACCAGTAGCCATCTTGTTTGCCACATG GAGAGAGACTGTGAGGACAGAAGCCAAACTGGAAGTGGAGGAGCCAAGGG ATTGACAAACAACAGAGCCTTGACCACGTGGAGTCTCTGAATCAGCCTTG TCTGGAACCAGATCTACACCTGGACTGCCCAGGTCTATAAGCCAATAAAG CCCCTGTTTACTTGAAAAAAAAAA
8	CRPタンパク質	MEKLLCFLVLTSLSHAFGQTDMSRKAFVFPKESDTSYVSLKAPLTKPLKA FTVCLHFYTELSSTRGYSIFSYATKRQDNEILIFWSKDIGYSFTVGGSEI LFEVPEVTVAPVHICTSWESASGIVEFWVDGKPRVRKSLKKGYTVGAEAS IILGQEQDSFGGNFEGSQSLVGDIGNVNMWDFVLSPDEINTIYLGGPFSP NVLNWRALKYEVQGEVFTKPQLWP
9	カルプロテクチンS100A8サブユニット(mRNA)	ATGTCTCTTGTCAGCTGTCTTTCAGAAGACCTGGTGGGGCAAGTCCGTGG GCATCATGTTGACCGAGCTGGAGAAAGCCTTGAACTCTATCATCGACGTC TACCACAAGTACTCCCTGATAAAGGGGAATTTCCATGCCGTCTACAGGGA TGACCTGAAGAAATTGCTAGAGACCGAGTGTCCTCAGTATATCAGGAAAA AGGGTGCAGACGTCTGGTTCAAAGAGTTGGATATCAACACTGATGGTGCA GTTAACTTCCAGGAGTTCCTCATTCTGGTGATAAAGATGGGCGTGGCAGC CCACAAAAAAAGCCATGAAGAAAGCCACAAAGAGTAGCTGAGTTACTGGG CCCAGAGGCTGGGCCCCTGGACATGTACCTGCAGAATAATAAAGTCATCA ATACCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
10	カルプロテクチンS100A8サブユニット	MLTELEKALNSIIDVYHKYSLIKGNFHAVYRDDLKKLLETECPQYIRKKG ADVWFKELDINTDGAVNFQEFLILVIKMGVAAHKKSHEESHKE
11	カルプロテクチンS100A9サブユニット(mRNA)	AAACACTCTGTGTGGCTCCTCGGCTTTGACAGAGTGCAAGACGATGACTT GCAAAATGTCGCAGCTGGAACGCAACATAGAGACCATCATCAACACCTTC CACCAATACTCTGTGAAGCTGGGGCACCCAGACACCCTGAACCAGGGGGA ATTCAAAGAGCTGGTGCGAAAAGATCTGCAAAATTTTCTCAAGAAGGAGA ATAAGAATGAAAAGGTCATAGAACACATCATGGAGGACCTGGACACAAAT GCAGACAAGCAGCTGAGCTTCGAGGAGTTCATCATGCTGATGGCGAGGCT AACCTGGGCCTCCCACGAGAAGATGCACGAGGGTGACGAGGGCCCTGGCC ACCACCATAAGCCAGGCCTCGGGGAGGGCACCCCCTAAGACCACAGTGGC CAAGATCACAGTGGCCACGGCCACGGCCACAGTCATGGTGGCCACGGCCA

【０２９４】

【表２－４】

配列番号	記載	配列
		CAGCCACTAATCAGGAGGCCAGGCCACCCTGCCTCTACCCAACCAGGGCC CCGGGGCCTGTTATGTCAAACTGTCTTGGCTGTGGGGCTAGGGGCTGGGG CCAAATAAAGTCTCTTCCTCCAAGTCAAAAAAAAAA
12	カルプロテクチンS100A9サブユニット	MTCKMSQLERNIETIINTFHQYSVKLGHPDTLNQGEFKELVRKDLQNFLK KENKNEKVIEHIMEDLDTNADKQLSFEEFIMLMARLTWASHEKMHEGDEG PGHHHKPGLGEGTP
13	IL－23アルファサブユニット(p19)	MLGSRAVMLLLLLPWTAQGRAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCTLAWSAHPLVGHMDLREE G DEETTNDVPHIQCGDGCDPQGLRDNSQFCLQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEPSLLPDSP VGQLHASLLGLSQLLQPEGHHWETQQIPSLSPSQPWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAARVF AHGAATLSP
14	IL－12ベータサブユニット(p40)	MCHQQLVISWFSLVFLASPLVAIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITW TLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQ KEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERV RGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKN LQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVIC RKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS
15	MEDI2070 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNEY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGYTSSWYPDAFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
16	MEDI2070 LC	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNTGAGYDVHWYQQVPGTAPKLLIYGSGNRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGWVFGGGTRLTVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
17	ウステキヌマブHC	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWLGWVRQMPGKGLDWIGIMSPVDSDIRY SPSFQGQVTMSVDKSITTAYLQWNSLKASDTAMYYCARRRPGQGYFDFWGQGTLVTVSS S STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
18	ウステキヌマブLC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNIYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT

【０２９５】

【表２－５】

配列番号	記載	配列
		LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
19	ベドリズマブHC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKGSGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEIDPSESNTNY NQKFKGRVTLTVDISASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYDGWDYAIDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20	ベドリズマブLC	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYGISNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQGTHQPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
21	アダリムマブHC	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNVYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
22	アダリムマブLC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
23	セルトリズマブHC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYVFTDYGMNWVRQAPGKGLEWMGWINTYIGEPIY ADSVKGRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYRSYAMDYWGQGTLVTVSSA S TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCAA
24	セルトリズマブLC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALIYSASFLYSGVPY RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNIYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	ブリアキヌマブHC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKY Y ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSASTK G PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL

【０２９６】

【表２－６】

配列番号	記載	配列
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
26	ブリアキヌマブ LC	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
27	チルドラキズマブ HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFITYWMTWVRQAPGQGLEWMGQIFPASGSADY NEKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGGGGFAYWGQGTLVTVSSAST K GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
28	チルドラキズマブ LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAEGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGIPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
29	エトロリズマブ HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFFITNNYWGWVRQAPGKGLEWVGYISYSGSTSYN PSLKSRFTISRDTSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCARTGSSGYFDFWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
30	エトロリズマブ LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDDLLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSISGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSLPNTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
31	MEDI2070 VH－CDR1	SYGMH
32	MEDI2070 VH－CDR2	VIWYDGSNEYYADSVKG
33	MEDI207－ VH－CDR3	DRGYTSSWYPDAFDI
34	MEDI2070 VL－CDR1	TGSSSNTGAGYDVH

【０２９７】

【表２－７】

配列番号	記載	配列
35	MEDI2070 VL−CDR2	GSGNRPS
36	MEDI2070 VL−CDR3	QSYDSSLSGWV
37	LCN2変異体	DQCIDG
38	LCN2変異体	GNGQSG
39	CRP変異体	YSIFSYATKRQDNEIL
40	CRP変異体	TVFSRMPPRDKTMRFF
41	S100A8変異体	VAAHKKSHEESHKE
42	S100A8変異体	WQPTKKAMKKATKSS
43	抗体B VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGHIHYSGNTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKNRGFYYGMDVWGQGTTVTVSS
44	抗体B VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQVISSWLAWYQQKPGKAPSLLIYAASSLQSGVPSR FSGSVSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGTKVDFK
45	抗体B VH−CDR1	SGGYYWS
46	抗体B VH−CDR2	HIHYSGNTYYNPSLKS
47	抗体B VH−CDR3	NRGFYYGMDV
48	抗体B VL−CDR1	RASQVISSWLA
49	抗体B VL−CDR2	AASSLQS
50	抗体B VL−CDR3	QQANSFPFT

＊＊＊

【０２９８】

本明細書で言及する全ての特許及び刊行物は、その全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

本開示の態様は、以下の非限的な実施例を参照することによりさらに定義されることができ、それらの実施例は、本開示のある特定の抗体の調製及び本開示の抗体を使用するための方法を詳細に記載する。当業者には、本開示の範囲から逸脱することなく、物質及び方法の両方に対する多くの修正を実施できることが明らかだろう。

【０２９９】

発明の概要及び要約の項目ではなく、発明を実施するための形態の項目が、特許請求の範囲を解釈するために使用されることを意図することが理解されたい。発明の概要及び要約の項目は、本発明者（複数可）により企図されるように１つまたは複数の、しかし全てではない本発明の例示的な態様を記載し得、ゆえに、本発明及び添付の特許請求の範囲をいずれにしても限定するものではない。

【０３００】

本発明は、特定の機能及びその関連事項の実施を説明する機能的構成要素を用いながら上記説明してきた。これらの機能的構成要素の境界は説明の簡便化のために本明細書において恣意的に定義されている。代替の境界は、特定の機能及びその関連事項が適切に実施

される限り、定義されることができる。
＊＊＊
【実施例】
【０３０１】
本発明は、本発明の例示的な態様を詳述する以下の実施例の参照により完全に理解されるだろう。
実施例１
第２ａ相臨床試験プロトコル
第２ａ相試験を、抗ＴＮＦα療法に失敗しているまたは不耐性である中程度から重度ＣＤを有する被験者における、最初の１２週の処置期間中、第０週（１日目）及び第４週（２９日目）に投与される複数の静脈内用量のＭＥＤＩ２０７０（７００ｍｇ）またはプラセボの有効性及び安全性を評価するために実施した。以下の治験実施計画を、ヒト患者において実行した。臨床治験の結果を実施例２に提示する。
Ｉ．臨床試験概要
第２ａ相試験は、抗ＴＮＦα療法に失敗しているまたは不耐性である中程度から重度ＣＤを有する被験者における、最初の１２週の処置期間中、第０週（１日目）及び第４週（２９日目）に投与される複数の静脈内用量のＭＥＤＩ２０７０（７００ｍｇ）またはプラセボの有効性及び安全性を評価した。１００週の、非盲検、処置期間を含んで、ＭＥＤＩ２０７０（２１０ｍｇ皮下Ｑ４Ｗで投与した）の長期安全性の評価を可能にし、ＰＫ及び有効性データの情報を提供した。
【０３０２】
この試験の主要な目的は、臨床効果（ベースラインからのＣＤＡＩの少なくとも１００点減少として定義する）または寛解（ＣＤＡＩ＜１５０として定義））を第８週で中程度から重度ＣＤを有する被験者において誘導するＭＥＤＩ２０７０対プラセボの有効性の評価とした。
【０３０３】
この試験の第二の目的は、第８週でのＣＤＡＩ寛解の達成におけるＭＥＤＩ２０７０対プラセボの有効性、第８週でのベースラインからの少なくともＣＤＡＩ１００点減少の達成におけるＭＥＤＩ２０７０対プラセボの効果、第８週でのベースラインからの少なくともＣＤＡＩ７０点減少の達成におけるＭＥＤＩ２０７０対プラセボの効果、第１２週でのＣＤＡＩ寛解またはベースラインからの少なくともＣＤＡＩ１００点減少の達成におけるＭＥＤＩ２０７０対プラセボの効果、第８週でのＣＤＡＩにおけるベースラインからの変化に与えるＭＥＤＩ２０７０対プラセボの効果、ＭＥＤＩ２０７０の安全性及び忍容性、ならびにＭＥＤＩ２０７０のＰＫ及び免疫原性（ＩＭ）を評価することを含んだ。
【０３０４】
この試験の探索的目的は、ＣＤＡＩ応答、他の評価時点でのＣＤＡＩにおけるベースラインからの変化、及び持続的ＣＤＡＩ応答を含むがこれらに限定されない臨床効果の他の尺度に与えるＭＥＤＩ２０７０の効果、血中及び便中の炎症性マーカーに与える処置の効果、ＭＥＤＩ２０７０に応答する被験者に関する血中または便中バイオマーカーの予測値、ならびに患者報告アウトカム（ＰＲＯ）に与えるＭＥＤＩ２０７０の効果を評価することを含んだ。
ＩＩ．試験設計概要
これは、２部構成の第２ａ相試験とし、１２週の、二重盲検、プラセボ対照、処置期間、その後に１００週の、非盲検、処置期間を含んで、ＭＥＤＩ２０７０の短期有効性、ならびに短期及び長期安全性を、治験責任医師により決定された、抗ＴＮＦα療法に失敗したまたは不耐性である中程度から重度の活動性ＣＤを有する被験者において評価した。被験者を、彼らが失敗した前抗ＴＮＦα薬剤の数に基づいて、階層化した（１対１超）。世界各地の様々な施設にいる被験者を、１：１比率に無作為化して、最初に固定静脈内用量のＭＥＤＩ２０７０（７００ｍｇ）またはプラセボを、１２週の、二重盲検、プラセボ対照、処置期間中、第０週（１日目）及び第４週（２９日目）に受けさせた。二重盲検、プ

ラセボ対照、処置期間の完了時（第１２週）に、被験者は、１００週の、非盲検、処置期間を開始する選択肢を有し、この場合、彼らは図１に記載のように非盲検ＭＥＤＩ２０７０（２１０ｍｇ皮下）Ｑ４Ｗ（第１２週から第１１２週まで）を受けた。

【０３０５】

ＭＥＤＩ２０７０またはプラセボを、静脈内注入として、少なくとも６０分間にわたって、注入ポンプを介して第０週（１日目）及び第４週（２９日目）に投与した。１２週の、二重盲検、プラセボ対照、処置期間を完了し、１００週の、非盲検、処置期間を開始した被験者は、ＭＥＤＩ２０７０を、２１０ｍｇ皮下注射Ｑ４Ｗの固定用量で２６用量にわたって（第１１２週まで）受けた。この試験の主要な分析は、試験における最後の被験者が１２週の、二重盲検、プラセボ対照、処置期間を完了した後、または１２週の、二重盲検、プラセボ対照、処置期間を完了する前に試験から脱落した後に実施した。

【０３０６】

この試験におけるＭＥＤＩ２０７０の用量は、１２週の、二重盲検、プラセボ対照、処置期間（第０週及び第４週）では７００ｍｇ静脈内Ｑ４Ｗとし、１００週の、非盲検、処置期間（第１２週から第１１２週）では２１０ｍｇ皮下Ｑ４Ｗとした。

【０３０７】

ＭＥＤＩ２０７０の薬物動態／ＰＤモデリングは、７００ｍｇ静脈内及び２１０ｍｇ皮下投与レジメンの両方に関して試験の全期間を通して、血漿中ＩＬ２３の平均抑制を９９％超と予測した。さらには、これらの投与レジメンでのＭＥＤＩ２０７０の（効力補正された）血清濃度は、ＣＤにおいて有効であると示された抗ＩＬ１２／２３ｐ４０抗体ウステキヌマブのそれ（Ｓａｎｄｂｏｒｎ ｅｔ ａｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１３５：１１３０－４１（２００８））よりも高いと予測された。７００ｍｇ静脈内投与は、定常状態の標的抑制を迅速に達成すると予測された。

【０３０８】

以前の臨床データ（Ｓａｎｄｂｏｒｎ ｅｔ ａｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１３５：１１３０－４１（２００８））は、静脈内ウステキヌマブの投与後の応答パラメータにおけるプラセボからの変化は、ウステキヌマブ投与の開始後６～８週間で最大化されたことを示し、それゆえ、提案された１２週間のプラセボ対照、二重盲検期間は、この患者集団においてＭＥＤＩ２０７０の効果を特徴決定するのに十分である。規制ガイダンスは、４～８週の間（または２サイクルの投薬後）に効果の誘導について主要評価項目を評価することを推奨するため、第８週での主要評価項目の評価が適切である。加えて、第１２週を評価して、ＭＥＤＩ２０７０の効果の潜在的な延長時間経過を観察した。

【０３０９】

全ての被験者は臨床試験用医薬品（７００ｍｇ ＭＥＤＩ２０７０またはプラセボ）を静脈内注入により、最小６０分間にわたって１２週の、二重盲検、プラセボ対照、処置期間中に受けた。ＭＥＤＩ２０７０（７００ｍｇ）またはプラセボを、１００ｍＬの体積中５．０％ｗ／ｖデキストロースにて、最小６０分間にわたって注入ポンプを使用して送達した。各静脈内注入の前後に、静脈内アクセスを５％ｗ／ｖデキストロースでフラッシュした。

【０３１０】

ＭＥＤＩ２０７０を、皮下（ＳＣ）注射により、１００週の、非盲検、処置期間中に投与した。各皮下用量は、被験者の前腹壁に、経験豊富かつ認定されたスタッフメンバーにより投与された。各皮下注射は、１．０ｍＬを超えない体積（すなわち、２１０ｍｇ皮下用量については、３×１．０ｍＬ注射）とした。ＭＥＤＩ２０７０投与量体積が１．０ｍＬを超えるとき、用量は、３シリンジに等しく分けられ、複数回の皮下注射として被験者の前腹壁上の交互（左または右）の部位に、各注射間おおよそ３０秒以下の時間、及び少なくとも２ｃｍ離れた距離で投与した。

ＩＩＩ．疾患評価及び方法

ＣＤＡＩ：ＣＤＡＩは、ＣＤにおける疾患活動性を測定するための臨床試験における使用のために開発され有効性が確認されているいくつかの多品目機器の中で最も古く、最も

広く活用されている（Ｂｅｓｔ　ｅｔ　ａｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ　７０：４３９－４４（１９７６）；Ｓａｎｄｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ．３５０（９）：８７６－８５（２００４））。ＣＤＡＩは、前の週にわたってモニターされる症状スコアを使用して活動性疾患の重症度を測定し、患者報告症状、医師が評価した兆候、及び臨床検査マーカーを含む。ＣＤＡＩスコアは、１週間にわたって日誌に記録された主観的項目（液体または非常に柔らかい便の回数、腹痛及び全身健康状態）、及び客観的項目（ロペラミド／オピエートなどの止瀉剤を服用する関連症状、腹部質量、ヘマトクリット、毎朝の体温、及び体重）に関して加重したスコアを合計することにより算出する。ＣＤＡＩスコアは０～６００の範囲であり、スコアが高いほど疾患活動性が高いことを示す。スコアが１５０未満、１５０～２１９、及び２２０～４５０の被験者は、それぞれ、寛解、軽度疾患、及び中程度から重度疾患を表し、一方で４５０超のスコアを有する被験者は、非常に重度の疾患を有する（Ｂｕｘｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｖａｌｕｅ　Ｈｅａｌｔｈ．１０：２１４－２０（２００７））。ＣＤＡＩは、試験に対する適格性を決定するためにその部位で算出された。統計学的分析のために、全来診でのＣＤＡＩも算出した。

【０３１１】

患者報告アウトカム：本試験は、患者報告アウトカム（ＰＲＯ）を、ＩＢＤＱを使用して評価した。ＩＢＤＱは、第０週、第４週、第８週、及び第１２週に予定された、試験来診日に紙質問票を使用して被験者により完了され、任意の他の評価の前に施された。

【０３１２】

炎症性腸疾患質問票（ＩＢＤＱ）：ＩＢＤＱは、ＩＢＤを有する患者における健康関連生活の質を測定する有効な、疾患特異的ＰＲＯ手段である（Ｇｕｙａｔｔ　ｅｔ　ａｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ．９６：８０４－１０（１９８９））。ＩＢＤＱは、以下の範囲をカバーする：腸症状（１０項目）、全身症状（５項目）、情緒的機能（１２項目）、及び社会生活機能（５項目）。項目は、７点のリッカート尺度でスコア化され、３２点から２２４点の総合判定スコアが得られる（スコアが高いほど、より良好な生活の質を示す）。ＩＢＤＱは、ＩＢＤにおける処置有効性を評価するために薬物承認用途においてしばしば使用されている。ＩＢＤＱは、自己回答で、５分内に完了するように設計された。

ＩＶ．評価項目

本試験の主要評価項目は、第８週でのＣＤＡＩ応答とし、１５０未満のＣＤＡＩスコアまたはベースラインからの少なくとも１００点のＣＤＡＩ減少のいずれかにより定義した。ベースラインは、臨床試験用医薬品の最初の投与の前の直近の非欠損観測値として定義した。

【０３１３】

欠損データは、ノンレスポンダー補完アプローチにより補完した。すなわち、主要評価項目に欠損情報を有する被験者はいずれも、ノンレスポンダーと仮定した。加えて、ステロイド使用に臨床的に有意義な増加を有する被験者は、主要分析の観点に関してノンレスポンダーであると仮定した。

【０３１４】

主要評価項目に関しては、処置群間の比較は、ｍＩＴＴ集団に基づき、ロジスティック回帰モデルを使用して処置及び階層化因子を共変量として用いて行った。この試験に関する階層化因子は、被験者が受けたことのある前抗ＴＮＦα薬剤の数により定義した（１対１超）。処置効果の有意性は、α＝１０％で両側検定を使用して検査した。

【０３１５】

以下の感度分析を行った。（１）感度分析を、ｍＩＴＴ集団における被験者について上で計画したモデルを拡張することにより、ベースラインＣＤＡＩスコア及び／または他のベースライン共変量に関して調整することにより行った。（２）混合効果縦断的ロジスティック回帰モデルを、観察された応答に対して実施した。このロジスティックランダム効果モデルは、被験者間の変動性を考慮するためのランダム切片を含む。固定カテゴリー効果には、階層化因子、処置、来診時点、及び処置と来診時点の交互作用、ならびにベース

ラインスコアの連続固定共変量が含まれる。（３）感度分析は、ＰＰ集団における被験者について上で計画されたモデルを拡張することにより、ベースラインＣＤＡＩスコア及び／または他のベースライン共変量に関して調整することにより行った。

【０３１６】

副次評価項目には、以下を含めた。

１）第８週でのＣＤＡＩ寛解、（これは１５０未満のＣＤＡＩスコアにより定義される）。

２）第８週でのＣＤＡＩにおけるベースラインからの少なくとも１００点の減少。

３）第８週でのＣＤＡＩにおけるベースラインからの少なくとも７０点の減少。

４）第１２週でのＣＤＡＩ応答（ＣＤＡＩ＜１５０またはベースラインからの少なくとも１００点のＣＤＡＩ減少により定義されるいずれかの寛解）。副次評価項目１、２、３、及び４は、主要評価項目と同様の方法で分析した。加えて、感度分析を、ステロイドを増加させた（５ｍｇ／日プレドニゾロン、もしくは等価物、または３ｍｇ／日ブデソニドとして定義する）被験者について、第８週来診時またはその前での最終応答値を第１２週へと代入することにより行った。

５）第８週でのベースラインＣＤＡＩからの変化。副次評価項目５は、前抗ＴＮＦα使用について調整する逆確率加重一般化推定方程式法を使用して分析した。また、感度分析を、前抗ＴＮＦα使用について調整する二重盲検、プラセボ対照、処置期間の終了を通してＬＯＣＦ手法を使用して欠損データを補完した後に、ＡＮＣＯＶＡモデルを使用して行った。

６）ＭＥＤＩ２０７０の安全性及び忍容性を評価するために、安全性及び忍容性評価項目には、ＳＡＥを含むＡＥ、臨床検査値及びバイタルサインにおける有意な変化を含んだ。１２週の、二重盲検、プラセボ対照、処置期間にわたる全ての安全性関連評価項目は、受けた実際の処置を使用して安全性集団に基づいて報告した。少なくとも１用量のＭＥＤＩ２０７０を伴うプラセボに無作為化された被験者は、活動性群に含めた。同様に、いずれの活動性用量も伴わないＭＥＤＩ２０７０群に無作為化された被験者はプラセボ群に含めた。医薬品規制用語集（ＭｅｄＤＲＡ）を、全てのＡＥをコード化するために使用した。処置下で発現したＡＥは、臨床試験用医薬品の最初の用量の投与時または投与後から最後の投薬の３６週間後までの発症を伴うあらゆるＡＥと定義した。

７）複数回用量のＭＥＤＩ２０７０のＰＫ及び免疫原性（ＩＭ）を評価するために、血清ＭＥＤＩ２０７０濃度データの記述統計を、来診毎に提供した。ＭＥＤＩ２０７０の個別及び平均血清濃度－時間プロファイルを、ＰＫデータ分析のために生成し、時間０を注入開始と定義した。血清中のＭＥＤＩ２０７０に対する抗薬物抗体（ＡＤＡ）の存在も評価した。

実施例２

第２ａ相臨床試験結果

Ｉ．試験設計及び患者

実施例１に記載する第２ａ相試験（ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別番号：ＮＣＴ０１７１４７２６）は、１２週の、二重盲検、プラセボ対照処置期間、その後１００週非盲検処置期間を含んで、ＭＥＤＩ２０７０の短期有効性ならびに短期及び長期安全性を前抗ＴＮＦ－α療法に失敗した活動性の中程度から重度クローン病を有する患者において評価した。世界各地の６０の施設で実施して、本試験は、少なくとも６ヶ月にわたって回腸、回腸－結腸、または結腸クローン病と診断された１８歳から６５歳までの成人を含んだ。

【０３１７】

患者は、中程度から重度活動性クローン病（２２０～４５０のクローン病活動指数［ＣＤＡＩ］スコアとして定義する）を、活動性炎症のエビデンス（ベースラインＣ反応性蛋白［ＣＲＰ］≧５ｍｇ／Ｌ、便中カルプロテクチン［ＦＣＰ］≧２５０μｇ／ｇ、または炎症の内視鏡によるエビデンス［それぞれ直径で０．５ｃｍ超である少なくとも３つの非吻合部潰瘍化、または少なくとも１０ｃｍ連続する腸を必然的に含む１０アフタ性潰瘍化

の写真記録］をスクリーニング前１２週間以内に）と共に、有するものとした。患者は、少なくとも１回の抗ＴＮＦ－α療法をクローン病に関して認可された用量で受けていなければならず、一次非応答（少なくとも２週間離れた少なくとも２用量の抗ＴＮＦ－α療法を含む少なくとも１つの誘導レジメンにもかかわらず、活動性疾患の兆候及び症状）または二次非応答（初回臨床利益後の維持抗ＴＮＦ－α療法中での持続的活動性疾患の症状の再発）または不耐性（注入関連応答、脱髄、鬱血性心不全、または感染を含むがこれらに限定されない）を伴う。除外基準としては、同種異系骨髄移植または細胞ベースの移植、短腸症候群、試験の３ヶ月以内の閉塞性狭窄、試験の１２週間以内の腸の外科手術、回腸瘻造設または結腸瘻造設、臨床的に有意な随伴症、またはＩＬ１２またはＩＬ２３を標的とする生物学的薬剤を用いた前処置を有するものを含んだ。

【０３１８】

他の前治療のウォッシュアウトが必要とされ、それには、試験前にインフリキシマブでは８週間、アダリムマブもしくはセルトリズマブでは１０週間、ナタリズマブでは１２週間、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、シロリムス、サリドマイド、もしくはタクロリムスでは４週間、静脈内もしくは筋肉内コルチコステロイドでは２週間、または局所メサラミンもしくは直腸コルチコステロイドでは２週間を含む。５－アミノサリチル酸及びグルココルチコステロイドの併用は、用量が無作為化の前２週間にわたって安定し、第８週を通して安定を維持する場合に許可された。同様に、免疫調節剤、例えば、アザチオプリンの併用は、用量が無作為化の８週前から第８週を通して安定を維持した場合に許可された。クローン病のための経口抗生物質、プロバイオティクス、及び止瀉剤の使用が許可された。

【０３１９】

全ての患者は、書面によるインフォームドコンセントを提供した。試験は、ヘルシンキ宣言及び臨床試験実施基準に従って実施され、各サイトの地方機関の審査委員会がプロトコルを承認した。

ＩＩ．処置

二重盲検期間については、対話型音声またはウェブベースの応答システムを、処置群の無作為化のために使用し、各患者に固有の無作為化コードを割り当てた。無作為化を、以前に失敗した抗ＴＮＦ－α薬剤の数に基づいて階層化した（１対１超）。順列ブロックアルゴリズムに基づく秘匿割付けを用いた盲検無作為化を使用して、患者を、各層内で１：１に無作為化して、ＭＥＤＩ２０７０　７００ｍｇまたはプラセボを６０分間にわたり、第０週（１日目）及び第４週（２９日目）に静脈内投与した。患者、治験責任医師、及び治験依頼者は、一次分析を実施した、第１２週に最後の患者が達するまで処置に対して盲検化された。非盲検期間中（第１２週から第１１２週まで）、全ての患者は、ＭＥＤＩ２０７０　２１０ｍｇを４週毎に皮下投与された（１００週にわたって２６用量）。

ＩＩＩ．試験評価

主要評価項目測定基準は、第８週でのベースラインからの少なくとも１００点ＣＤＡＩスコア減少または１５０未満のＣＤＡＩスコアとして定義した、臨床効果を達成した患者の比率とした。副次的測定基準は、第８週でのＣＤＡＩ寛解（ＣＤＡＩスコア＜１５０と定義）、第８週でのベースラインからの少なくとも１００点ＣＤＡＩスコア減少（ＣＲ１００）、第８週でのベースラインからの少なくとも７０点ＣＤＡＩスコア減少（ＣＲ７０）、第１２週での臨床効果、第１２週でのＣＤＡＩ寛解を達成する患者の割合、ならびに有害事象、重篤な有害事象、及び臨床検査値及びバイタルサインにおける有意な変化を含む、ＭＥＤＩ２０７０の安全性及び忍容性を含んだ。血清ＭＥＤＩ２０７０濃度及びＡＤＡの存在を、ベースライン、第８週、第２４週、及び試験終了時に評価した。

【０３２０】

探索的評価項目測定基準には、血中及び便中の炎症性マーカー（ＣＲＰ及びＦＣＰ）、他のバイオマーカーの応答及び臨床効果に関するそれらの予測値、第８週から第２４週の間の持続臨床効果、ならびに第８週及び第２４週で評価する持続ＣＤＡＩ寛解を含んだ。バイオマーカー評価には、第８週及び第１２週でのＭＥＤＩ２０７０対プラセボを用いた

処置後のベースラインからのＩＬ２２血清レベル（クローン病患者及び疾患活動性のマーカーにおいて高レベルで発現される［Ｓｃｈｍｅｃｈｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｆｌａｍｍ　Ｂｏｗｅｌ　Ｄｉｓ，１４：２０４－２１２（２００８）］）における変化、第８週及び第１２週でのＭＥＤＩ２０７０対プラセボを用いた処置後のＩＬ２２レベルにおけるベースラインからの変化と臨床効果及びＣＤＡＩ寛解の関連性、ならびに第８週及び第１２週でのプラセボと比較してＭＥＤＩ２０７０を用いた処置後の臨床効果及びＣＤＡＩ寛解の予測因子としてのベースラインでのより高いＩＬ２２血清レベルの評価を含んだ。

Ｉｖ．統計分析

プラセボ群におけるＣＤＡＩ臨床効果率を２０％と仮定すると、処置群あたりおおよそ５４人の患者が、第８週でＭＥＤＩ２０７０　７００ｍｇとプラセボ間のＣＤＡＩ臨床効果率における２５％差異を検出するための８７％検出力を提供するために必要とされ、これには、α＝０．１の有意性レベルで両側検定を使用した。処置群調整当たりおおよそ１０％脱落率を仮定して、おおよそ６０人の患者を無作為化することとした。

【０３２１】

修正治療企図解析（ＩＴＴ解析）集団は、二重盲検期間中に少なくとも１用量の試験処置を受けた全ての無作為化患者を含んだ。安全性集団は、二重盲検期間中に任意の試験処置を受けた患者を含んだ。パープロトコル集団は、全ての処置用量を受けた患者を含み、大きなプロトコル偏差はなかった。非盲検集団は、非盲検期間中に少なくとも１用量のＭＥＤＩ２０７０を受けた全ての患者を含んだ。

【０３２２】

２値アウトカムを有する主要及び副次的測定基準については、処置群間の比較は、修正治療企図解析（ＩＴＴ解析）集団に基づき、これにはロジスティック回帰モデル［Ｇｅｅｔ　ａｌ．，Ｄｒｕｇ　Ｉｎｆ　Ｊ，４５：４８１－４９３（２０１１）］を使用して、処置及び階層化因子（前抗ＴＮＦ－α薬剤の数、１対１超）を共変量とした。処置効果の有意性は、両側検定をα＝１０％にて使用して検査した。感度分析を、ベースラインＣＤＡＩスコア及び／または他のベースライン共変量に関して調整するために計画したロジスティック回帰モデルを拡張することにより実施した。２値評価項目に関する欠損データは、ノンレスポンダー補完を使用して補完した。第８週の前にノンレスポンダーとして補完された患者は、全てのその後の来診に関してノンレスポンダーであるとみなした。加えて、ステロイド使用において臨床的に有意義な増加を有する患者は、ノンレスポンダーであると仮定した。ステロイド用量における臨床的に有意義な増加は、少なくとも５ｍｇ／日の少なくとも３日間にわたるプレドニゾンもしくは等価物の増加、または少なくとも３ｍｇ／日の少なくとも３日間にわたるブデソニドの増加として定義した。連続測定値に関する欠損データは、逆確率加重一般化推定方程式法を用いて扱い、前抗ＴＮＦ－α薬剤使用について調整した。

【０３２３】

薬物動態データをまとめた。探索的分析を、非盲検期間の患者について行った。これらの患者に関する第２４週までの二重盲検及び非盲検期間からの有効性データを組み合わせ、二重盲検期間中の処置群毎に報告した。ＣＲＰ及びＦＣＰにおけるベースラインからの変化を、混合効果反復測定モデルを使用して分析し、前抗ＴＮＦ－α使用及びベースラインについて、非盲検集団に関して調整した。第２４週でのＭＥＤＩ２０７０　２１０ｍｇ及び第１２週でのＭＥＤＩ２０７０　７００ｍｇまたはプラセボ間の比較を行った。

Ｖ．患者結果

合計で、１２１人の患者を無作為化した。このうち１１９人は、二重盲検処置を受けた（図１）。二重盲検期間中、それぞれ５９中５２（８６．７％）及び６０中５２（８５．２％）人の患者が、ＭＥＤＩ２０７０及びプラセボ群にて第１２週を完了した。全体的にベースラインの患者特徴を、処置群間で平衡させた（表１）が、ＣＤＡＩ及びＣＲＰレベルがＭＥＤＩ２０７０において数値的に高かったことは除く。第８週、第１２週、及び第２４週からの結果をここに報告する。試験は、長期経過観察を進行中である。

【０３２４】

【表３－１】

表1．ベースライン特徴及び人口統計（修正治療企図解析（ITT解析）集団）。

パラメータ	MEDI2070 (N＝59)	プラセボ (N＝60)	合計 (N＝119)
平均年齢、年（SD）	34.9 (11.2)	38.1 (10.7)	36.5 (11.0)
女性、数（%）	37 (62.7)	37 (61.7)	74 (62.2)
平均体重、kg（SD）	70.4 (20.7)	71.9 (15.4)	71.2 (18.2)
平均疾患期間、年（SD）	13.2 (9.4)	11.2 (8.5)	12.2 (9.0)
≧2年、%	96.6	90.0	93.3
疾患の部位、数（%）			
回腸のみ	14 (23.7)	18 (30.0)	32 (26.9)
結腸のみ	16 (27.1)	18 (30.0)	34 (28.6)
回腸＋結腸	28 (47.5)	24 (40.0)	52 (43.7)
その他	1 (1.7)	0	1 (0.8)
クローン病活動指数スコア			
平均（SD）	325.0 (59.2)	312.4 (56.3)	318.6 (57.8)
最小、最大	222,440	221,450	221,450
平均C反応性蛋白、mg／L（SD）	29.8 (35.4)	21.1 (24.2)	25.4 (30.4)
平均C反応性蛋白≧5mg／L、数（%）	46 (78.0)	39 (65.0)	85 (71.4)
平均便中カルプロテクチン、μg／g（SD）*	536.7 (303.2)	616.9 (420.7)	578.2 (369.3)
平均便中カルプロテクチン≧250 μg／g、数（%）	41 (73.2)	47 (78.3)	88 (75.9)
前抗腫瘍壊死因子－α薬剤、数（%）			
1	18 (30.5)	19 (31.7)	37 (31.1)
2	35 (59.3)	35 (58.3)	70 (58.8)
≧3	6 (10.2)	6 (10.0)	12 (10.1)
抗腫瘍壊死因子－α薬剤の前使用、数（%）			
インフリキシマブ	51 (86.4)	50 (83.3)	101 (84.9)
アダリムマブ	45 (76.3)	45 (75.0)	90 (75.6)
セルトリズマブ	10 (16.9)	11 (18.3)	21 (17.6)
前抗腫瘍壊死因子－α薬剤を中止した理由、数（%）			
一次失敗	23 (39.0)	23 (38.3)	46 (38.7)
二次失敗	34 (57.6)	33 (55.0)	67 (56.3)
不耐性	27 (45.8)	26 (43.3)	53 (44.5)
その他	7 (11.9)	11 (18.3)	18 (15.1)
適用不可	0	2 (3.3)	2 (1.7)
ベースラインでの5－アミノサリチル酸使用、数（%）	18 (30.5)	18 (30.0)	36 (30.3)
ベースラインでのコルチコステロイド使用、数（%）	24 (40.7)	24 (40.0)	48 (40.3)
ベースラインでの免疫調節剤使用、数（%）	18 (30.5)	14 (23.3)	32 (26.9)

【０３２５】

【表３－２】

パラメータ	MEDI2070 (N＝59)	プラセボ (N＝60)	合計 (N＝119)
クローン病に関する前外科手術、数（%）	29 (49.2)	26 (43.3)	55 (46.2)

【０３２６】
ＶＩ．有効性
（ｉ）第８週
主要評価項目測定基準については、第８週での臨床効果の比率は、ＭＥＤＩ２０７０群においてプラセボ群に対して有意に高かった（それぞれ、４９．２％対２６．７％、Ｐ＝０．０１、点推定：０．２２５［９０％信頼区間（ＣＩ）：０．０８３～０．３６８］、図２Ａ）。ＣＤＡＩ寛解率は、ＭＥＤＩ２０７０で２７．１％及びプラセボで１５．０％であった（Ｐ＝０．１０、点推定：０．１２２［９０％ＣＩ：０．０００～０．２４３］）。ＣＲ７０率は、それぞれ、ＭＥＤＩ２０７０及びプラセボ群において５２．５％及び４６．７％であり（Ｐ＝０．５２）、ＣＲ１００率は、それぞれ、ＭＥＤＩ２０７０及びプラセボ群において４５．８％及び２５．０％であった（Ｐ＝０．０２）。
【０３２７】
有意に大きな割合のＭＥＤＩ２０７０を受けている患者が、ＣＤＡＩ効果及びＦＣＰまたはＣＲＰにおけるベースラインに対する５０％減少（Ｐ＜０．００１）、ならびにＣＤＡＩ寛解及びＦＣＰまたはＣＲＰにおけるベースラインに対する５０％減少の複合評価項目を達成した（Ｐ＝０．０２、図２Ｂ）。ＭＥＤＩ２０７０処置は、さらにＦＣＰにおいてプラセボに対して有意に大きな減少をもたらし（最小二乗平均変化－１５３．５対－４９．７、最小二乗平均差異－１０５．６［９０％ＣＩ：－１８４．０～－２７．２］、Ｐ＝０．０２７）、ＣＲＰレベルを有意に減少させた（最小二乗平均変化：－１２．６対プラセボで５．１、最小二乗平均差異－１７．６［９０％ＣＩ：－２８．３～－６．９］、Ｐ＝０．００７）。
（ｉｉ）第１２週
第１２週で、臨床効果の比率は、ＭＥＤＩ２０７０でより大きく（３７．３％対２８．３％、Ｐ＝０．２９）、ＣＤＡＩ寛解の比率においても同様であった（２０．３％対１３．３％、Ｐ＝０．３１）。しかしながら、差異は統計学的に有意ではなかった。第１２週でのＣＲ１００の比率は、ＭＥＤＩ２０７０で３７．３％及びプラセボで２８．３％であった（Ｐ＝０．２８８）。第１２週で、ＭＥＤＩ２０７０でのＦＣＰ及びＣＲＰにおける有意な減少が維持された（ＦＣＰ：最小二乗平均変化－１７９．６対－５５．１、最小二乗平均差異－１２４．６［９０％ＣＩ：－２２１．２～－２７．９］、Ｐ＝０．０３４、ＣＲＰ：最小二乗平均変化：－１３．４対プラセボで－２．６、最小二乗平均差異－１０．８［９０％ＣＩ：－１７．６～－４．１］、Ｐ＝０．００８）。
（ｉｉｉ）第２４週
臨床効果及びＣＤＡＩ寛解率は、第２４週でＭＥＤＩ２０７０群において維持された。２４週での、臨床効果及びＣＤＡＩ寛解を達成した、プラセボ次いで非盲検ＭＥＤＩ２０７０を受けている患者の割合（プラセボ／ＭＥＤＩ２０７０群）は、ＭＥＤＩ２０７０７００ｍｇ次いで非盲検ＭＥＤＩ２０７０（ＭＥＤＩ２０７０／ＭＥＤＩ２０７０）を受けているそれと同様であった（図３Ａ及び３Ｂ）。２４週間にわたって、ＭＥＤＩ２０７０／ＭＥＤＩ２０７０群は、ＣＤＡＩ効果プラスＦＣＰまたはＣＲＰにおけるベースラインに対する５０％減少、ならびにＣＤＡＩ寛解プラスＦＣＰまたはＣＲＰにおけるベースラインに対する５０％減少の複合評価項目を達成し続けた（表２）。第２４週で両方の複合評価項目を達成しているプラセボ／ＭＥＤＩ２０７０群における患者の割合は、ＭＥＤＩ２０７０／ＭＥＤＩ２０７０群のそれと同様であった。ＭＥＤＩ２０７０／ＭＥＤＩ２０７０群では、ＦＣＰ及びＣＲＰレベルにおけるベースラインからの変化は、第１２週と第２４週の間で維持された。プラセボ／ＭＥＤＩ２０７０群では、ＦＣＰ及びＣＲＰレベルにおける低減が第１２週と第２４週の間で観察された。
【０３２８】

【表４】

表2. 複合評価項目（第8週から第24週）、持続効果及び寛解（非盲検集団）、ならびに便中カルプロテクチン及びC反応性蛋白におけるベースラインからの変化（混合効果モデル、非盲検集団）。

パラメータ、数（%）	MEDI2070 700mg／MEDI2070 210mg(N=52)	プラセボ／MEDI2070 210mg(N=52)
クローン病活動指数効果及び便中カルプロテクチンまたはC反応性蛋白におけるベースラインに対する50%以上の減少（ノンレスポンダー補完）		
第8週	24 (46.2)	6 (11.5)
第12週	22 (42.3)	5 (9.6)
第24週	24 (46.2)	25 (48.1)
クローン病活動指数寛解及び便中カルプロテクチンまたはC反応性蛋白におけるベースラインに対する50%以上の減少（ノンレスポンダー補完）		
第8週	14 (26.9)	5 (9.6)
第12週	12 (23.1)	4 (7.7)
第24週	19 (36.5)	18 (34.6)
第8週及び第24週での持続効果*（ノンレスポンダー補完）	22 (42.3)	12 (23.1)
第8週及び第24週での持続寛解†（ノンレスポンダー補完）	12 (23.1)	6 (11.5)
便中カルプロテクチンにおける平均変化、（μg／g)‡		
二重盲検期間（第12週）	-186.5 (n=40)	-46.0 (n=41)
非盲検期間（第24週）	-252.3 (n=36)	-253.8 (n=39)
第12週対第24週での差異（90%CI）	-65.7 (-161.0~29.5)	-207.8 (-307.0~-108.5)
P値	0.254	<0.001
C反応性蛋白における平均変化（mg／L)‡		
二重盲検期間（第12週）	-16.4 (n=51)	0.1 (n=52)
非盲検期間（第24週）	-18.2 (n=45)	-10.6 (n=49)
第12週対第24週での差異（90%CI）	-1.8 (-7.2~3.6)	-10.8 (-16.4~-5.1)
P値	0.580	0.002

【０３２９】

＊持続効果は、第８週及び第２４週の両方で効果の基準を達成することとして定義する。割合（％）は、非盲検集団における患者の数を使用して算出した。

†持続寛解は、第８週及び第２４週の両方で寛解の基準を達成することとして定義する。割合（％）は、非盲検集団における患者の数を使用して算出した。

‡平均及びＰ値は、処置群、来診時点、処置と来診時点の交互作用、前抗腫瘍壊死因子α使用の階層化因子、及びベースライン便中カルプロテクチンまたはＣ反応性蛋白に関する固定項目を伴う混合効果モデルから獲得し、処置内患者をランダム効果とし、共分散構造を無構造と仮定した。

ＶＩＩ．ＭＥＤＩ２０７０曝露－応答関係

７００－ｍｇ静脈内用量のＭＥＤＩ２０７０では、曝露及び有効性の間で決定的な関係は確立されなかった（データは示さず）。第４週トラフならびに第８週及び第１２週での血清ＭＥＤＩ２０７０濃度は、１０倍の範囲にわたって変動し、ＣＤＡＩ応答に関連しないまたは第８週で非応答であった（データは示さず）。これらの知見は、用量応答曲線の

プラトーでの投薬と一致している。

ＶＩＩＩ．バイオマーカー

ＭＥＤＩ２０７０群の患者は、血清ＩＬ２２レベルにおいてプラセボ／ＭＥＤＩ２０７０群のそれに対してより大きな減少を有した（図７）。１５．６ｐｇ／ｍＬの中央値以上であるベースライン血清ＩＬ２２レベルは、ＭＥＤＩ２０７０群における臨床効果の尤度の増加と関連した。１５．６ｐｇ／ｍＬ未満のベースラインＩＬ２２レベルを有するＭＥＤＩ２０７０群の患者は、プラセボ群のそれと同様のＣＲ１００応答率を有した（図４）。臨床応答は、プラセボ群でＩＬ２２の強い関数ではなかった。

ＩＸ．安全性

（ｉ）第１２週

二重盲検期間の終了時に、処置下で発現した有害事象を有する患者の割合は、ＭＥＤＩ２０７０及びプラセボ群間で同様であり（それぞれ、６７．８％対６８．３％）、グレード３以上の有害事象（それぞれ、１０．２％対１１．７％）及び重篤な有害事象（それぞれ、８．５％対８．３％）を有する患者の割合も同様であった。処置関連有害事象は、ＭＥＤＩ２０７０を受けている患者の１３．６％で、プラセボを受けている患者の２１．７％で観察された。いずれかの群の患者の少なくとも５％において観察されたものを表３に示す。重篤な有害事象は、ＭＥＤＩ２０７０群で５人の患者、プラセボ群で５人の患者において発生した。事象には、ＭＥＤＩ２０７０群ではクローン病（２人の患者にて３件の事象）、結腸内視鏡検査－関連結腸穿孔（ｎ＝１）、発熱（ｎ＝１）、及び蜂巣炎（ｎ＝１）、ならびにプラセボ群では貧血（ｎ＝１）、クローン病（２人の患者にて２件の事象）、下痢（ｎ＝１）、胃腸出血（ｎ＝１）、及び腹部膿瘍（ｎ＝１）が含まれた。

【０３３０】

【表５】

表3. いずれかの処置群の患者の少なくとも5%において処置下で発現した有害事象（第12週まで、安全性集団）

有害事象、数（%）	MEDI2070（N＝59）	プラセボ（N＝60）
頭痛	10 (16.9)	4 (6.7)
鼻咽頭炎	8 (13.6)	6 (10.0)
腹痛	6 (10.2)	6 (10.0)
クローン病	5 (8.5)	5 (8.3)
嘔吐	3 (5.1)	2 (3.3)
関節痛	3 (5.1)	2 (3.3)
直腸神経痛	3 (5.0)	0
浮動性めまい	3 (5.0)	0
発熱	2 (3.4)	4 (6.7)
嘔気	2 (3.4)	3 (5.0)
下痢	0	5 (8.3)
副鼻腔炎	0	4 (6.7)
不眠症	0	3 (5.0)
咳嗽	0	3 (5.0)

【０３３１】

重篤であるもしくは重症度において少なくともグレード３であった、または経口もしくは非経口抗菌治療を必要とした感染は、ＭＥＤＩ２０７０群では４人の患者にて４件の事象で、プラセボ群では７人の患者にて１１件の事象で発生した。処置下で発現した有害事象に起因し得る処置中止は、ＭＥＤＩ２０７０患者の８．５％（胃腸障害［６．８％］及び感染［１．７％］を含む）及びプラセボ患者の１０．０％（胃腸障害［６．７％］、感染［１．７％］、及び眼障害［１．７％］を含む）で発生した。

（ｉｉ）第２４週

第２４週で、処置下で発現した有害事象は、ＭＥＤＩ２０７０群にて患者の６７．３％で、プラセボ／ＭＥＤＩ２０７０群にて患者の６５．４％で観察され、それぞれ、処置関連有害事象は、患者の２５．０％及び２１．２％で観察された。少なくともグレード３重症度の処置下で発現した有害事象は、ＭＥＤＩ２０７０群では患者の１３．５％で、プラセボ／ＭＥＤＩ２０７０群では患者の３．８％で発生した。重篤な有害事象は、それぞれ、患者の１５．４％及び７．７％で観察された。処置下で発現した有害事象に起因し得る処置中止は、ＭＥＤＩ２０７０患者の９．６％（クローン病フレア［３．８％］、痔瘻［１．９％］、貧血及びリンパ球減少症［１．９％］、ならびに肛門膿瘍［１．９％］を含む）、及びプラセボ／ＭＥＤＩ２０７０患者の３．８％（骨盤膿瘍［１．９％］及び腎臓結石［１．９％］を含む）で発生した。重篤、重症度において少なくともグレード３であった、または経口もしくは非経口抗菌治療を必要とした感染事象の数は、ＭＥＤＩ２０７０及びプラセボ／ＭＥＤＩ２０７０群において等しかった（１３件の事象）。

Ｘ．免疫原性

抗薬物抗体が１１９人のうち２人の患者において検出された。ＭＥＤＩ２０７０を受けている一人の患者が抗薬物抗体をベースラインで有したが、その後の評価では有さなかった。残りの患者は、二重盲検期間中にプラセボを受けており、第２４週で抗薬物抗体を有した。

ＸＩ．考察

前抗ＴＮＦ－α療法に失敗した中程度から重度クローン病を有する患者では、ＭＥＤＩ２０７０は、第８週でプラセボと比較して有意に大きな比率の臨床効果、ＣＤＡＩにおける１００点減少及びＣＤＡＩ寛解の複合をもたらし（それぞれ、４９．２％対２６．７％、Ｐ＝０．０１）、これは試験の主要評価項目を満たした。臨床有効性は、ＭＥＤＩ２０７０で観察された生物学的効果と一致した。ＭＥＤＩ２０７０群の患者は、プラセボと比べてベースラインからのより大きな低減をＦＣＰ及びＣＲＰにおいて有した。ＦＣＰ及びＣＲＰに与えるＭＥＤＩ２０７０の有益な効果は、この患者集団が、抗ＴＮＦ－α療法を用いて以前に重度に処置されていたこと、患者の６５％超が２つ以上の前抗ＴＮＦ－α薬剤を受けたことがあることを考慮すると、顕著である。

【０３３２】

第１２週で、臨床効果の比率は、ＭＥＤＩ２０７０群においてより大きく、ＣＤＡＩ寛解の比率においても同様であった。しかしながら、これらの差異は有意ではなかった。ＭＥＤＩ２０７０によるＦＣＰ及びＣＲＰにおける有意な減少は、第１２週で維持された。第２４週で、臨床効果、ＣＤＡＩ寛解、ならびにＦＣＰ及びＣＲＰのレベルにおけるベースラインからの変化は、ＭＥＤＩ２０７０群において第１２週及び第２４週の間で維持された。プラセボ／ＭＥＤＩ２０７０群の患者の中で、臨床効果及びＣＤＡＩ寛解を第２４週で達成している割合は、両期間においてＭＥＤＩ２０７０を受けたものと同様であり、ＦＣＰ及びＣＲＰレベルにおける有意な低減が第１２週及び第２４週の間で観察された。７００－ｍｇ静脈内用量のＭＥＤＩ２０７０では、曝露及び有効性の間の決定的な関係は確立されなかった。この知見は、用量応答曲線のプラトーでの投薬と一致する。より広い範囲の用量が将来の試験において探索されるだろう。

【０３３３】

ＭＥＤＩ２０７０は十分に忍容性を示し、処置下で発現した有害事象、グレード３以上の有害事象、重篤な有害事象、及び処置下で発現した有害事象に起因する中止の比率は、第１２週でプラセボのそれと同様であった。重篤または重度感染の比率は、ＭＥＤＩ２０

７０群において第１２週で１０％未満であった。第２４で、処置下で発現した有害事象の全体比率は、ＭＥＤＩ２０７０及びプラセボ／ＭＥＤＩ２０７０群間で同様であった。グレード３以上の有害事象及び重篤な有害事象の比率は、ＭＥＤＩ２０７０群においてプラセボ／ＭＥＤＩ２０７０群に対して数値的により大きく（それぞれ、１３．５％対３．８％及び１５．４％対７．７％）、処置下で発現した有害事象に起因する中止の比率も同様であった（それぞれ、９．６％対３．８％）。重篤または重度感染の比率は、両処置群において第２４週で同じであった（１３件の事象）。１人の患者が抗薬物抗体をベースラインで有した。おそらく、これは偽陽性結果であり、経過観察評価では検出されなかった。

【０３３４】

特定の組み入れ基準、主要評価項目、及び評価のタイミングは変動するが、本発明者らの試験の結果は、ＭＥＤＩ２０７０で達成された短期ＣＤＡＩ寛解率（８週間で２７．１％）は、概して、前抗ＴＮＦ－α療法に失敗したクローン病を有する患者において評価された他の生物学的療法のそれと比べて遜色がないことを示す。これらには、ウステキヌマブ（８週間で２６％［７／２７］）（Ｓａｎｄｂｏｒｎ ｅｔ ａｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ １３５：１１３０－４１（２００８））、ベドリズマブ（６週間で１０．５％［ｎ＝１０５］）、（Ｓａｎｄｂｏｒｎ ｅｔ ａｌ．Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３６９：７１１－２１（２０１３））及びアダリムマブ（４週間で２１％［３４／１５９がインフリキシマブに対する二次非応答を伴う］）（Ｓａｎｄｂｏｒｎ ｅｔ ａｌ．Ａｎｎ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ １４６：８２９－３８（２００７））が含まれる。ＭＥＤＩ２０７０の安全性プロファイルも、クローン病を有する患者に利用可能な他の生物製剤と比べて遜色がない。二重ＩＬ２３／ＩＬ１２阻害剤ウステキヌマブ及びブリアキヌマブを評価する試験の近年のメタアナリシスは、１２～２０週間にわたって処置された乾癬患者における主要有害心血管事象のリスクの増加を見出した［Ｔｚｅｌｌｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｕｒ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ Ｖｅｎｅｒｅｏｌ，２７：１５８６－１５８７（２０１３）］。本発明者らの試験において、２４週間の経過観察までに主要有害心血管事象を経験した患者はいなかった。ＭＥＤＩ２０７０は、ＩＬ２３に対して特異的であり、ＩＬ１２を阻害しない。この特異性の臨床的有意性は、未知である。しかしながら、この試験の経過観察（１０４週間）は長期有効性及び安全性を決定するために継続している。

【０３３５】

本発明者らは、血清ＩＬ２２レベルをベースライン及びＭＥＤＩ２０７０処置後に評価した。ＩＬ２２は、クローン病において高レベルで発現され、粘膜障壁の完全性を支持するエフェクターサイトカインであり、ＩＬ２３連関活性の指標である［Ｓｃｈｍｅｃｈｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｆｌａｍｍ Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ，１４：２０４－２１２（２００８）］。血清ＩＬ２２レベルは、プラセボ群と比較してＭＥＤＩ２０７０群にて減少した。加えて、１５．６ｐｇ／ｍＬ以上であるベースライン血清ＩＬ２２レベルは、ＭＥＤＩ２０７０群における臨床効果の尤度の増加と関連し、一方で１５．６ｐｇ／ｍＬ未満のベースラインＩＬ２２レベルを有するＭＥＤＩ２０７０処置患者は、プラセボ群のそれと同様のＣＲ１００応答を有した。図４。対照的に、Ｄｉｇｅ ｅｔ ａｌ．による研究では、ＩＬ２２レベルは、アダリムマブを用いて有効に処置されたクローン病患者において減少しなかった［Ｄｉｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｒｏｈｎｓ Ｃｏｌｉｔｉｓ，７：２４８－２５５（２０１３）］。この研究は、新規のバイオマーカーを、病理発生のさらなる理解及びクローン病の処置の改善のために組み込んだ最初の研究である。

【０３３６】

結論として、ＭＥＤＩ２０７０処置は、前抗ＴＮＦ－α療法に失敗したクローン病を有する患者において、許容可能な安全性プロファイルを伴って、一貫して強固な有効性を実証した。

実施例３

ＩＬ２３経路バイオマーカーＩＬ２２及びＬＣＮ２の検出及び定量化のためのイムノアッセイ

ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２を、この実施例（実施例３）に開示する例示的な方法に従って、検出及び定量化することができる。これらの方法を適用して、例えば、実施例４に提示する実験データ（下記参照）を得た。本方法を、実施例１及び２に提示する第２ａ相試験に関する試料を検査するためにも使用した。

３．１　ＩＬ２２　ＥＬＩＳＡイムノアッセイ

ＩＬ２２レベルを、定量的ＥＬＩＳＡベースのイムノアッセイを使用して測定した。ヒトＩＬ－２２に対して特異的なマウスモノクローナル抗体を、マイクロプレート（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号Ｄ２２００）上にプレコートした。１００マイクロリットルのアッセイ希釈液をマイクロプレートのウェルにまず加え、その後１００μＬの標準物、対照物、及び試料を加えた。プレートを、２時間±１５分間にわたって室温でインキュベートして、ＩＬ２２をプレート上の捕捉抗体に結合させた。プレートを次いで、１×洗浄緩衝液（１×ＰＢＳ　ｐＨ７．４／０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０）を使用して５回洗浄して、未結合物質を除去し、２００μＬの検出抗体（抗ＩＬ２２抗体－ＨＲＰコンジュゲート、（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号Ｄ２２００）と2時間±１５分間にわたって室温でさらにインキュベートした。その後、プレートを再度洗浄し、１５０μＬのＴＭＢ、発色性ＨＲＰ基質（Ｎｅｏｇｅｎ、カタログ番号３３１１７６）と２０分間±３分間にわたって室温で暗所にてインキュベートした。酵素反応を、１００μＬの反応停止液（１Ｍ　ＨＣＬ）の添加により停止させた。

【０３３７】

反応を停止させた後３０分間以内に、プレートをＳｐｅｃｔｒａＭａｘＰｌｕｓ３８４マイクロプレート分光光度計（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）上で読み取って、４５０ｎｍでの光学密度を測定した。生成された色の強度は、結合したＩＬ２２の量に直接比例する。試料及び対照中のＩＬ２２濃度を、各プレート上で実行された、組換えＥ．ｃｏｌｉ由来ＩＬ２２の標準曲線から内挿した。二次モデルを曲線フィッティングのために使用した。アッセイは再現可能及び精密であった。定量可能範囲は、１００％血清中１０ｐｇ／ｍＬ～８００ｐｇ／ｍＬのＩＬ－２２であると確立された。

３．２ＬＣＮ２　ＥＬＩＳＡイムノアッセイ

標準的なＭｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙプレート（ＭＳＤ、カタログ番号Ｌ１５ＸＡ）を、１μｇ／ｍＬのラット－抗ヒトリポカリン－２抗体（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号ＭＡＢ１７５７１）を用いて、５０μＬ／ウェルで２℃～８℃にて一晩コーティングした。プレートを、２００μＬ　ＥＬＩＳＡ洗浄緩衝液（０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０／ＰＢＳ）で3回洗浄し、１５０μＬ／ウェルのＩ－Ｂｌｏｃｋ緩衝液（ＩＢＢ）（０．５％Ｔｗｅｅｎ－２０／０．２％Ｉ－Ｂｌｏｃｋバッファー／ＰＢＳ）で少なくとも６０分間にわたってプレート振とう機上で穏やかに振とうさせながら、ブロックした。ＩＢＢ中で調製した、参照標準物、品質対照及び陰性対照、ならびにＩＢＢ中で１：５０の最小必要希釈度まで希釈した血清検査試料を、プレートに３０μＬ／ウェルで加えた。

【０３３８】

アッセイプレートを、２時間にわたって室温にてプレート振とう機上で穏やかに振とうさせながらインキュベートした。未結合被分析物を、プレートを洗浄することにより除去した。結合した被分析物を検出するために、０．５μｇ／ｍＬのビオチン－コンジュゲートヤギ－抗ヒトリポカリン－２抗体（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号ＢＡＦ１７５７）を３０μＬ／ウェルで加え、プレートをさらに６０分間にわたってプレート振とう機上で穏やかに振とうさせながらインキュベートした。未結合検出抗体を、プレートを洗浄することにより除去した。ストレプトアビジンＳＵＬＦＯ－ＴＡＧ（商標）検出色素（ＭＳＤ、カタログ番号Ｒ３２ＡＤ－１）を、プレートに０．５μｇ／ウェルで加え、プレートを、光曝露から保護するために覆ってさらに３０分間インキュベートした。プレートを洗浄し、１×Ｒｅａｄ緩衝液（ＭＳＤ、カタログ番号Ｒ９２ＴＣ－２）を、１５０μＬ／ウェルで加え、プレートをＭＳＤ　Ｓｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅｒ上で２０分間以内に読み取った。

【０３３９】
各プレートに関するＥＣＬ（電気化学発光法）値を、ＭＳＤ Ｓｅｃｔｏｒ Ｉｍａｇｅｒを使用して収集した。参照標準物に関するＥＣＬ値を、Ｓｏｆｔｍａｘ Ｐｒｏ ＧｘＰ ｖ６．４ソフトウェア（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ，Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，ＣＡ）を用いて、曲線フィッティングの５－パラメータロジスティックモデルを使用してプロットした。未知の試料の濃度を、同じアッセイプレート上の標準曲線から内挿した。Ｓｏｆｔｍａｘにより導かれたデータを次いで、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ Ｅｘｃｅｌソフトウェアにインポートして、データレポートとグラフを生成した。アッセイのダイナミックレンジは、１００％血清に調整して０．７０ｎｇ／ｍｌ～１０００．００ｎｇ／ｍＬであると確立された。

実施例４
抗ＩＬ２３抗体を用いたＩＬ２３媒介疾患の処置に関する所定のバイオマーカーとしてのＩＬ２３経路バイオマーカー（ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２）の同定

ＩＬ２３は、活性化された樹状細胞及びマクロファージから主に発現され（Ｇａｆｆｅｎ ｅｔ ａｌ（２０１４）Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｓ Ｉｍｍｕｎｏｌ １４：５８５－６００；Ｏｐｐｍａｎｎ ｅｔ ａｌ（２０００）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １３：７１５－２５１を参照されたい）、Ｔｈ１７、Ｔｈ２２、γδ Ｔ細胞及び自然リンパ球（ＩＬＣ）を含む様々な造血（ｈｅｍａｔｏｐｏｅｔｉｃ）細胞型に直接作用して、ＩＬ２２、ＩＬ２１、ＩＬ１７Ａ、ＩＬ１７Ｆ、ＩＬ１７Ａ／Ｆ、ＴＮＦアルファ及びＧＭ－ＣＳＦを含むサイトカインを誘導する（例えば、Ｇａｆｆｅｎ ｅｔ ａｌ（２０１４）Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｓ Ｉｍｍｕｎｏｌ １４：５８５－６００；Ｚｈｅｎｇ ｅｔ ａｌ（２００７）Ｎａｔｕｒｅ ４４５：６４８－５１；Ｅｌ－Ｂｅｈｉ ｅｔ ａｌ（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ Ｉｍｍｕｎｏｌ １２：５６８－５７５を参照されたい）。これらのエフェクター及び制御性サイトカインは、次に適切な同族受容体を発現する様々な他の細胞型に作用することができる。ＩＬ２３誘導性ＩＬ２２は、例えば、ＩＬ２２受容体発現上皮細胞及びケラチノサイトを刺激して、抗菌タンパク質、例えばＬＣＮ２を分泌させることができる（Ｓｏｎｎｅｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ（２０１０）Ａｄｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ １０７：１－２９；Ｓｔａｌｌｈｏｆｅｒ ｅｔ ａｌ（２０１５）Ｉｎｆｌａｍｍ Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ ２０１５ Ａｕｇ ７；Ｂｅｈｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ（２０１４）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ４０：２６２－７３）。

【０３４０】
実施例１及び２に記載する第２ａ相試験では、（実施例３に記載のイムノアッセイを使用して測定して）それぞれ１５．６ｐｇ／ｍＬまたは２１５ｎｇ／ｍＬ以上の上昇したベースライン血清ＩＬ２２またはＬＣＮ２レベルを有するＣＤ患者が有するＭＥＤＩ２０７０群における臨床効果の尤度が増加した一方で、それぞれ１５．６ｐｇ／ｍＬまたは２１５ｎｇ／ｍＬ未満のベースラインＩＬ２２レベルを有するＭＥＤＩ２０７０処置患者は、プラセボ群におけるそれと同様のＣＲ１００応答を有した。図４及び５。具体的には、１５．６ｐｇ／ｍＬ以上のベースライン血清ＩＬ２２レベルを有する患者または２１５ｎｇ／ｍＬ以上のベースライン血清ＬＣＮ２レベルを有する患者は、プラセボと比較してＭＥＤＩ２０７０を用いて処置されたときに第８週で統計学的に有意に増加したＣＤＡＩ－１００応答を有すると観察された。図４及び５。

【０３４１】
ベースライン血清ＩＬ２２及び／またはＬＣＮ２レベルと、ＭＥＤＩ２０７０を用いた処置に対する応答との間の関係性をさらに理解するために、試験集団全体にわたるＩＬ２２またはＬＣＮ２のいずれかのベースライン値のセットを、１０レベル、つまり十分位数へと分割し、１１被分析物カットオフのそれぞれが、試験集団を、総試験集団の１０％少ない群へと漸進的に区切るようにした。各十分位数カットオフでのベースラインＩＬ２２及びＬＣＮ２血清レベルの関数としてのＭＥＤＩ２０７０及びプラセボに曝露された患者間の差次的臨床応答率を、図６Ａ～Ｃに提供し、個別のＩＬ２２及びＬＣＮ２血清十分位数値を、以下の表４（ＩＬ２２）及び表５（ＬＣＮ２）にまとめる。例えば、表４に報告

するように、４番目の十分位数で、総試験集団の４０％が１２．７ｐｇ／ｍＬ未満のベースラインＩＬ－２２レベルを有し、総試験集団の６０％が１２．７ｐｇ／ｍＬ以上のベースラインＩＬ－２２レベルを有した。第８週でのＣＤＡＩ応答率（ＣＤＡＩスコア＜１５０またはＣＤＡＩスコアにおける１００超の減少を達成する被験者の割合（％）により測定）は、ＭＥＤＩ２０７０に曝露され、１２．７ｐｇ／ｍＬ以上のベースラインＩＬ－２２レベルを有する、すなわち４番目の十分位数より上である被験者において、５８．３％であった。ＭＥＤＩ２０７０に暴露され、試験集団に関して４番目の十分位数（１２．７ｐｇ／ｍｌ）より上のベースラインＩＬ２２レベルを有する２１人の被験者は、第８週でＣＤＡＩレスポンダーであると見いだされた。「分位値」と呼ばれるＲにおける関数を使用して、十分位数値を決定した。各十分位数カット以上であるベースラインＩＬ２２またはＬＣＮ２値を有する被験者における、試験の第８週での、ＭＥＤＩ２０７０及びプラセボ曝露群におけるＣＤＡＩレスポンダー及びノンレスポンダーの数、ならびにＣＤＡＩ応答率はまた、表４及び５において示し、処置及びプラセボ間の各十分位数カットに関する応答率差異を、図６Ａに提供する。表４及び５に記載するベースラインＩＬ２２及びＬＣＮ２レベル／十分位数の関数として、臨床応答の２つの追加の尺度－第８週でＣＤＡＩスコアにおいて１００点改善を達成するＭＥＤＩ２０７０を用いて処置された被験者の割合（％）対プラセボを用いて処置された被験者の割合（％）間の差異（図６Ｂ）、及び、第８週での、ＣＤＡＩ応答（ＣＤＡＩスコア＜１５０またはＣＤＡＩスコアにおける＞１００の減少）を達成する＋さらにベースラインＦＣＰまたはＣＲＰと比較してＦＣＰまたはＣＲＰのいずれかにおいて５０％超の減少も達成するＭＥＤＩ２０７０を用いて処置された被験者の割合（％）対プラセボを用いて処置された被験者の割合（％）間の差異（図６Ｃ）－も行った。

【０３４２】

図６Ａ～Ｃに示し、以下の表４に報告するように、ＭＥＤＩ２０７０を用いて処置した漸増的に高くなるレベルのベースラインＩＬ２２を有するＣＤ患者は、プラセボと比較して第８週でより高いＣＤＡＩ応答を達成し（図６Ａ～Ｃに示す３つの異なる臨床応答尺度のいずれかを使用して測定）、これは、ＭＥＤＩ２０７０が、高いベースラインＩＬ２２血清レベルを有する患者においてより良好な臨床応答を誘導したことを示す。特記すべきは、高レベルのＩＬ２２を有する被験者（例えば、５番目、６番目または７番目の十分位数（０．５、０．６または０．７分位値）でのＩＬ２２レベルを有する被験者を含む）は、ＩＬ２２低被験者（例えば、１番目または２番目の十分位数（０．１または０．２分位値）でのＩＬ２２レベルを有する被験者を含む）と比較してプラセボからのより大きな臨床応答率差異を有した（３つの異なる臨床応答尺度のいずれが使用されたかにかかわらない）。図６Ａ～Ｃを参照されたい。これらのＩＬ２２高被験者は、ＭＥＤＩ２０７０を用いて処置された全参加者と比較して増加したＣＤＡＩ応答率も有した（例えば、図８を参照されたい）。

【０３４３】

重要なことに、第２ａ相試験においてＭＥＤＩ２０７０を用いて処置されたＩＬ２２高被験者にて観察されたＣＤＡＩ応答率及びＣＤＡＩ寛解率は、今日までに報告されたＣＤの生物学的療法に対する臨床応答率の中で最も高い臨床応答率である。例えば、図８に示すように、８週間にわたってＭＥＤＩ２０７０を用いて処置された上昇したベースライン血清ＩＬ２２を有する患者において達成されたＣＤＡＩ－１００応答率差（処置及びプラセボ間のＣＤＡＩ－１００応答を達成した被験者の割合（％）における差異として定義する）及び／またはＣＤＡＩ寛解率差（処置及びプラセボ間の１５０点を下回る総ＣＤＡＩスコアへの減少を達成した被験者の割合（％）における差異として定義する）は、現在承認されているまたは開発中であるＣＤを処置するためのいくつかの他の化合物を用いて処置された患者の公開されたＣＤＡＩ－１００応答及び／またはＣＤＡＩ寛解率と比較して高く増加した。この他の化合物には、ウステキヌマブ（Ｓａｎｄｂｏｒｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ．２０１２　Ｏｃｔ　１８；３６７（１６）：１５１９－２８．の図１に報告される６週間または８週間の６ｍｇ／ｋｇ用量を用いた処置後の応答率

）、ベドリズマブ（Ｓａｎｄｓｅｔ．ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ．２０１４　Ｓｅｐ；１４７（３）：６１８－６２７の図３に報告される６週間または１０週間の処置後の応答率）、またはアダリムマブ（Ｓａｎｄｂｏｒｎｅｔ．ａｌ，Ａｎｎ　Ｉｎｔｅｒｎ　Ｍｅｄ．２００７；１４６：８２９－８３８に報告されるインフリキシマブに対して二次的な失敗である患者における４週間の処置後の応答率）が含まれる。例えば、ベースラインＣＲＰ≧５ｍｇ／Ｌ、ベースラインＩＬ－２２≧１１．３ｐｇ／ｍＬ、ベースラインＩＬ－２２≧１５．６ｐｇ／ｍＬ、またはベースラインＩＬ－２２≧１１．３ｐｇ／ｍＬ＋ＣＲＰ≧５ｍｇ／Ｌ（実施例３に記載のＩＬ２２イムノアッセイを使用して測定）を有したＭＥＤＩ２０７０を用いて８週間にわたって処置された患者において達成されたＣＤＡＩ－１００応答率差（「プラセボに対するＣＤＡＩ応答デルタ」）及びＣＤＡＩ寛解率差（「プラセボに対するＣＤＡＩ寛解デルタ」）は両方とも、図８で報告したウステキヌマブ、ベドリズマブ及びアダリムマブについて報告されたＣＤＡＩ－１００応答率差及び／またはＣＤＡＩ寛解率差よりも大きかった。第２ａ相試験にてＭＥＤＩ２０７０を用いて処置した全患者に関する全体的な臨床応答及び寛解率は、バイオマーカー状態にかかわらず、現在承認されているまたは開発中である他の分子の応答率と同様であった。表６は、図８にプロットするＭＥＤＩ２０７０処置下位群のそれぞれに関するＣＤＡＩ－１００応答率差及びＣＤＡＩ寛解率差をまとめる。これらの結果は、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、抗ＩＬ２３抗体またはその断片、例えば、ＭＥＤＩ２０７０を含む）を用いた処置に応答性であるＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者の同定において、高いまたは上昇したＩＬ２２血清レベル（単独または他の本明細書に開示のバイオマーカーとの組み合わせ）の、驚くべき予期せぬ予測値をさらに強調する。

【０３４４】

同様に、図６Ａ～Ｃに示し、表５に報告するように、ＭＥＤＩ２０７０を用いて処置した漸増的に高くなるレベルのベースラインＬＣＮ２を有するＣＤ患者は、プラセボと比較して第８週でより高い臨床応答率を達成し（図６Ａ～Ｃに示す３つの異なる臨床応答尺度のいずれかを使用して測定）、これは、ＭＥＤＩ２０７０が、高いベースラインＬＣＮ２血清レベルを有する患者においてより良好な臨床応答を誘導したことを支持する。なお、ＬＣＮ２高被験者（例えば、５番目、６番目または７番目の十分位数（０．５、０．６または０．７分位値）でのＬＣＮ２レベルを有する被験者を含む）は、ＬＣＮ２低被験者（例えば、１番目または２番目の十分位数（０．１または０．２分位値）でのＬＣＮ２レベルを有する被験者を含む）と比較してプラセボからのより大きな臨床応答差異を有した（３つの異なる臨床応答尺度のいずれが使用されたかにかかわらない）。これらの結果は、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、抗ＩＬ２３抗体またはその断片、例えば、ＭＥＤＩ２０７０を含む）を用いた処置に応答性であるＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者の同定において、高いまたは上昇したＬＣＮ２血清レベルの驚くべき予期せぬ予測値をさらに実証する。

【０３４５】

増加する臨床応答率及び増加するベースラインバイオマーカーレベルの間の関係は、８番目、９番目または１０番目の十分位数の患者におけるほど常に明確というわけではなかった。あるとしてもこれらのＩＬ２２またはＬＣＮ２レベルでは、分析に利用可能なＭＥＤＩ２０７０またはプラセボを用いて処置された患者は過小であった。例えば、図６Ａ～Ｃ、表４及び５を参照されたい。しかしながら、より大きな試料サイズを考慮すると、ＩＬ２２またはＬＣＮ２レベルを８番目、９番目または１０番目の十分位数で有すると同定された患者について増加した臨床応答率が予測される。

【０３４６】

まとめると、これらの結果は、高いＩＬ２２血清レベル及び／または高いＬＣＮ２血清レベル（例えば、試験で同定されたベースラインＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２血清レベル中央値または７．９ｐｇ／ｍＬから３１．４ｐｇ／ｍＬの間の血清ＩＬ２２レベル及び／もしくは１４２．８ｎｇ／ｍＬから２６１．１ｎｇ／ｍＬの間の血清ＬＣＮ２レベルを含む）を使用して、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、抗ＩＬ２３抗体またはその断片

、例えば、ＭＥＤＩ２０７０を含む）を用いた処置に好適なＩＬ２３媒介疾患または障害を有する患者を同定することができることを支持する。

【０３４７】

【表６】

表4. 十分位数ベースラインIL22レベル毎の第8週での被験者数及びCDAI応答率。

十分位数	ベースラインＩＬ－２２（ｐｇ／ｍＬ）	MEDI2070レスポンダー（被験者数）	MEDI2070ノンレスポンダー（被験者数）	プラセボレスポンダー（被験者数）	プラセボノンレスポンダー（被験者数）	MEDI2070 CDAI応答率（第8週）	プラセボCDAI応答率（第8週）
0	1	28	28	16	44	0.5000	0.2667
1	1	28	28	16	44	0.5000	0.2667
2	7.9	25	22	10	36	0.5319	0.2174
3	11.3	24	18	9	30	0.5714	0.2308
4	12.7	21	15	9	25	0.5833	0.2647
5	15.6	20	10	7	21	0.6667	0.2500
6	19.6	18	8	5	16	0.6923	0.2381
7	23.1	14	5	5	11	0.7368	0.3125
8	31.4	9	5	3	7	0.6429	0.3000
9	46.8	3	4	2	3	0.4286	0.4000
10	711	0	1	0	0		

【０３４８】

【表７】

表5. 十分位数ベースラインLCN2レベル毎の第8週での被験者数及びCDAI応答率。

十分位数	ベースラインLCN2（ng／mL）	MEDI2070レスポンダー（被験者数）	MEDI2070ノンレスポンダー（被験者数）	プラセボレスポンダー（被験者数）	プラセボノンレスポンダー（被験者数）	MEDI2070 CDAI応答率（第8週）	プラセボCDAI応答率（第8週）
0	77.7	28	22	15	35	0.5600	0.3000
1	142.8	27	19	13	31	0.5870	0.2955
2	163.6	23	16	12	29	0.5897	0.2927
3	184.3	21	14	12	23	0.6000	0.3429
4	201.3	20	14	6	20	0.5882	0.2308
5	214.6	18	12	4	16	0.6000	0.2000
6	233.4	16	8	3	13	0.6667	0.1875
7	261.1	14	6	3	7	0.7000	0.3000
8	294.8	10	4	2	4	0.7143	0.3333
9	326.6	5	2	1	2	0.7143	0.3333
10	434.0	0	0	1	0		

【０３４９】

【表８】

表6. 様々な下位群に関するCDAI－100応答率差（処置及びプラセボ間のCDAI－100応答を達成する被験者の割合（%）における差異として定義する）及びCDAI寛解率差（処置及びプラセボ間の150点を下回る総CDAIスコアを達成する被験者の割合（%）における差異として定義する）。

集団	N	第8週でのMEDI2070 CDAI応答率からプラセボCDAI応答率を引いた値	第8週でのMEDI2070 CDAI寛解率からプラセボCDAI寛解率を引いた値
mITT	N=119	20.8%	12.2%
IL22 >= 11.3 pg/mL	N=81	31.5%	18.3%
IL22 >= 15.6 pg/mL	N=58	38.2%	29.2%
CRP >= 5	N=85	30.8%	19.8%
CRP >= 5 + IL22 >= 11.3 pg/mL	N=62	44.4%	26.9%

【０３５０】

前に注記したように、ＩＬ２３誘導性ＩＬ２２は、細胞のＬＣＮ２分泌を誘導する。ゆえに、ベースライン血清レベルの２つの別々のＩＬ２３経路メンバー（すなわち上昇したＩＬ２２またはＬＣＮ２）がそれぞれＭＥＤＩ２０７０に対する患者の臨床応答（例えば、第８週でのＣＤＡＩ－１００応答率）の予測因子であったという所見は、他のＩＬ２３経路バイオマーカーも、ＭＥＤＩ２０７０を用いた処置に対する応答における臨床効果の尤度の増加を予測する可能性があることを強く示す。従って、血清ベースラインレベルのＩＬ２２及び／もしくはＬＣＮ２または任意の他のＩＬ２３経路被分析物（例えば、ＣＣＬ２０、ＩＬ１７Ｆ、ＩＬ１７Ａ／Ｆ、ＩＬ２３Ｒ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ６、ＩＬ２１、ＴＮＦ、ＣＣＲ６、ＣＣＬ２２、ＩＬ１Ｒ１、ＩＦＮ－γ、Ｓ１００Ａ１２、ＤＥＦＢ－２、ＤＥＦＢ－４、ＩＬ１、ＳＥＲＰＩＮＢ３、ＰＩ３／エラフィン、ＬＬ３７、ＲＯＲγ、ＲＯＲγＴ、ＩＬ２６、Ｓ１００Ａ７、ＤＥＦＢ１０３Ｂ、またはＧＭ－ＣＳＦを含む）がＩＬ２３連関活性の増加を反映する限り、ＩＬ２３経路活動性が増加していると決定された患者（１つまたは複数のＩＬ２３経路バイオマーカーを測定することにより決定する）は、ＩＬ２３アンタゴニスト（例えば、抗ＩＬ２３抗体またはその抗原結合断片、例えば、ＭＥＤＩ２０７０を含む）を用いた処置から利益を得る可能性がより高くあり得る。

＊＊＊

本発明を特定の態様に関して説明してきたが、当業者には変更及び修正が考えつくであろうことが理解されたい。従って、特許請求の範囲に表される限定のみが本発明に課せられるべきである。

【０３５１】

本発明の幅及び範囲は、上記の例示的な態様のいずれによっても限定されるべきではなく、以下の特許請求の範囲及びそれらの等価物に従ってのみ規定されるべきである。

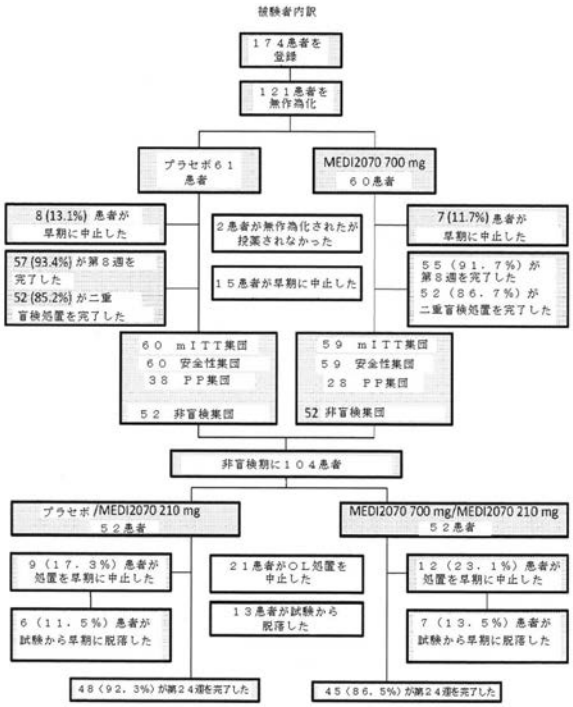
特定の態様の前述の説明は、他の人が、当業者の知識を適用することにより、過度の実験をすることなく、本発明の一般的な概念から逸脱することなく、そのような特定の態様を様々な用途に容易に修正及び／または適用させることができるほどに、本発明の全体的な性質を完全に明らかにするだろう。それゆえ、このような適用及び修正は、本明細書に提示される教示及び指針に基づいて、開示される態様の等価物の意味及び範囲内にあることが意図される。本明細書の表現または用語は、本明細書の用語または表現が教示及び指針に照らして当業者によって解釈されるように、限定ではなく説明のためのものであることが理解されたい。

【０３５２】

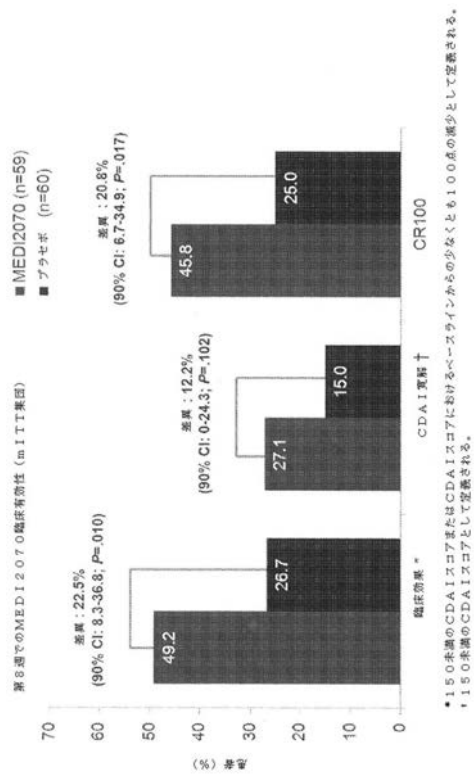
本出願は、２０１５年９月１７日に出願された米国仮特許出願第６２／２２０，０６２号の出願日の利益を主張し、当該仮出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれ

る。

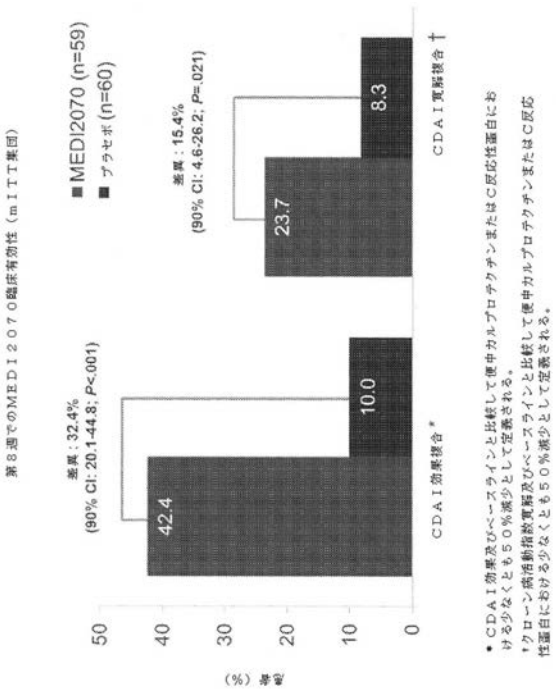
【図１】


被験者内訳
１７４患者を登録
１２１患者を無作為化
プラセボ６１患者
MEDI2070 700 mg ６０患者
8 (13.1%) 患者が早期に中止した
57 (93.4%) が第８週を完了した
52 (85.2%) が二重盲検処置を完了した
２患者が無作為化されたが投薬されなかった
１５患者が早期に中止した
7 (11.7%) 患者が早期に中止した
５５（９１．７%）が第８週を完了した
５２（８６．７%）が二重盲検処置を完了した
６０ ｍＩＴＴ集団
６０ 安全性集団
３８ ＰＰ集団
５２ 非盲検集団
５９ ｍＩＴＴ集団
５９ 安全性集団
２８ ＰＰ集団
52 非盲検集団
非盲検期に１０４患者
プラセボ /MEDI2070 210 mg ５２患者
MEDI2070 700 mg/MEDI2070 210 mg ５２患者
９（１７．３%）患者が処置を早期に中止した
６（１１．５%）患者が試験から早期に脱落した
２１患者が○L処置を中止した
１３患者が試験から脱落した
１２（２３．１%）患者が処置を早期に中止した
７（１３．５%）患者が試験から早期に脱落した
４８（９２．３%）が第２４週を完了した
４５（８６．５%）が第２４週を完了した

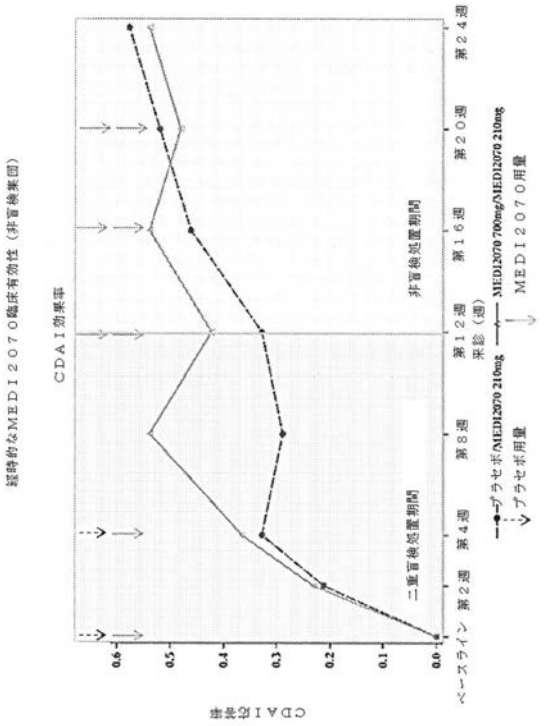
【図２Ａ】


第８週でのMEDI２０７０臨床有効性（ｍＩＴＴ集団）
■ MEDI2070 (n=59)
■ プラセボ (n=60)
差異：22.5%
(90% CI: 8.3-36.8; P=.010)
差異：12.2%
(90% CI: 0-24.3; P=.102)
差異：20.8%
(90% CI: 6.7-34.9; P=.017)
49.2
26.7
27.1
15.0
45.8
26.0
臨床効果 *
CDAI寛解 †
CR100
70
60
50
40
30
20
10
0
（%）寛解
* １５０未満のCDAIスコアまたはCDAIスコアにおけるベースラインからの少なくとも１００点の減少として定義される。
† １５０未満のCDAIスコアとして定義される。

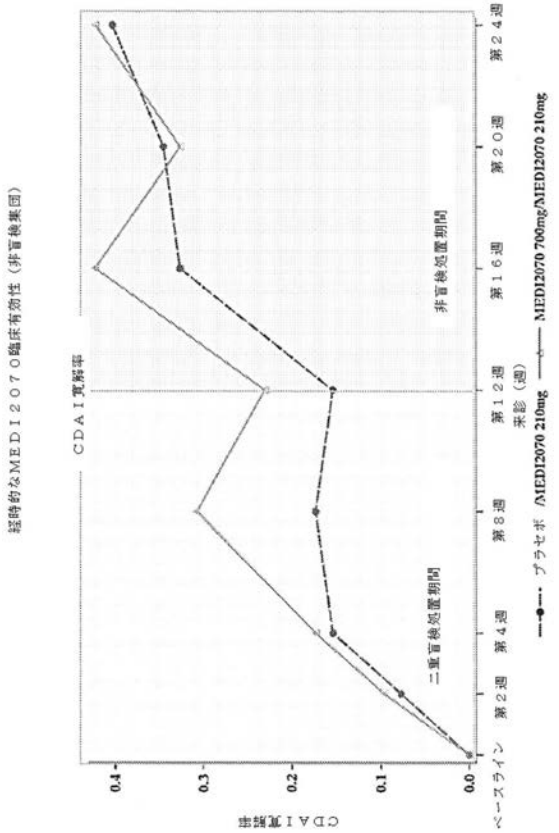
【図２Ｂ】



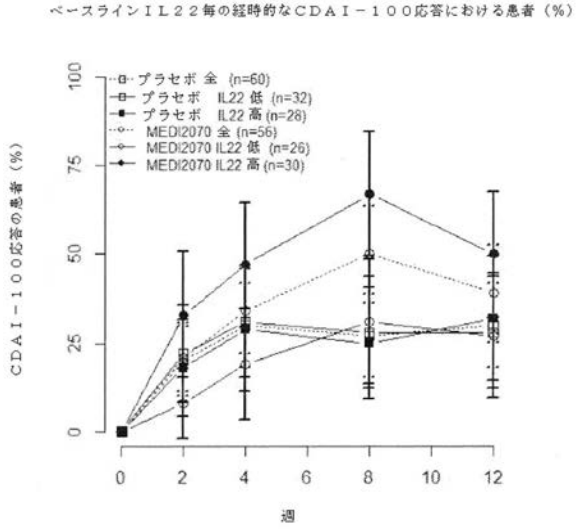
【図３Ａ】



【図３Ｂ】

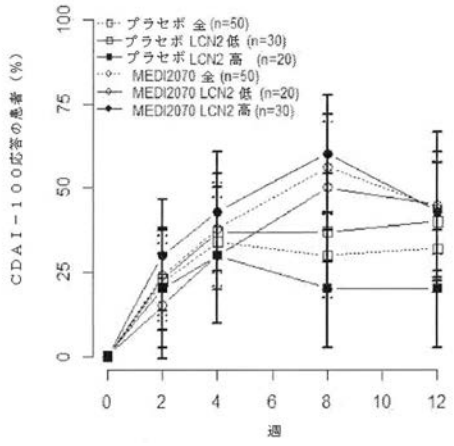


【図４】



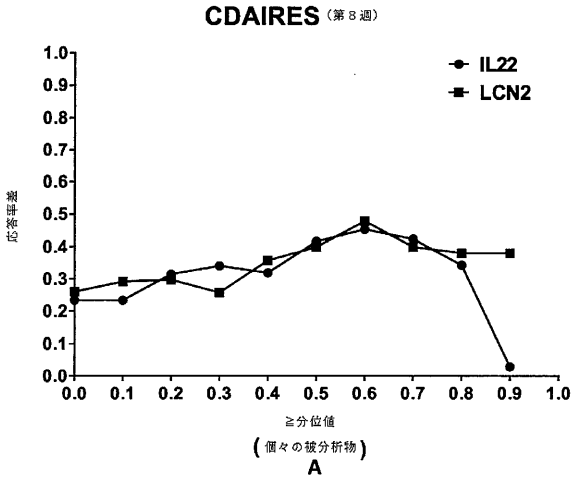
【図５】

ベースラインＬＣＮ２毎の経時的なＣＤＡＩ－１００応答における患者（％）



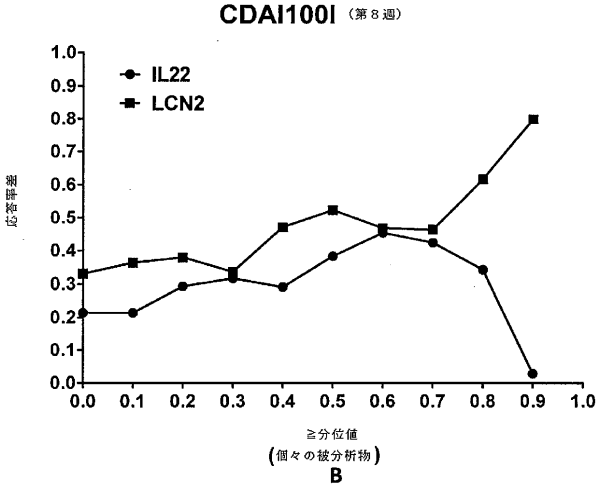
【図６－１】

ベースラインＣＣＬ２０、ＩＬ２２及びＬＣＮ２レベルの関数としての、第８週でＭＥＤＩ２０７０及びプラセボを用いて処置した被験者間のＣＤＡＩスコア＜１５０またはＣＤＡＩスコアにおける＞１００の減少を達成している被験者の割合（％）における差異（応答率差）



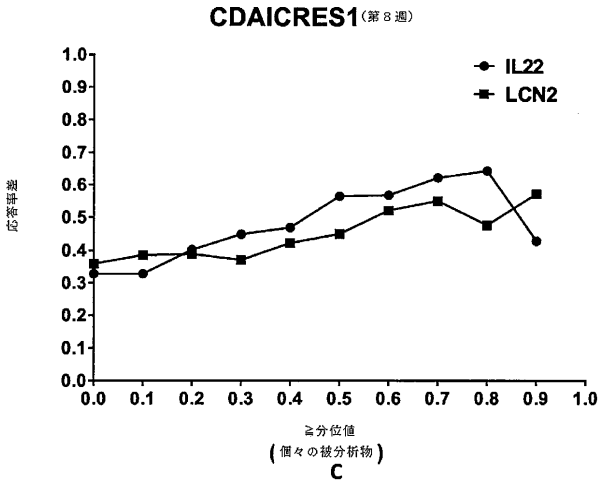
【図６－２】

ベースラインＩＬ２２及びＬＣＮ２レベルの関数としての、第８週でＭＥＤＩ２０７０及びプラセボを用いて処置した被験者間のＣＤＡＩスコアにおける１００点改善を達成している被験者の割合（％）における差異（応答率差）

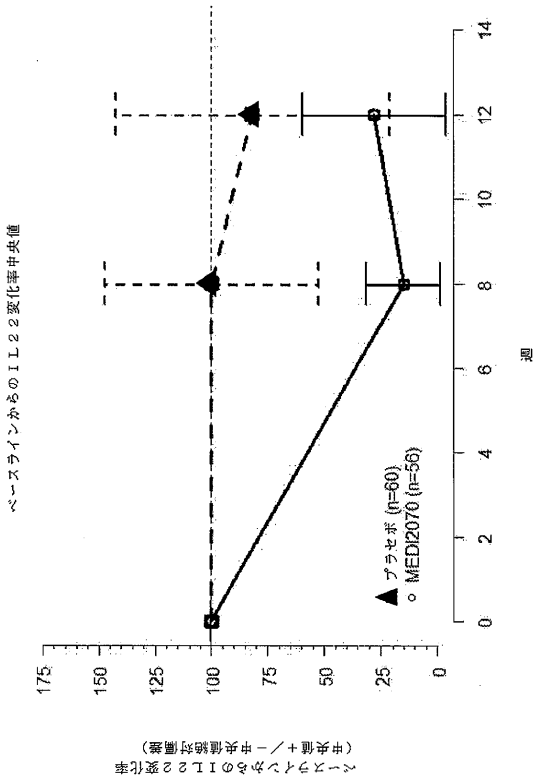


【図６－３】

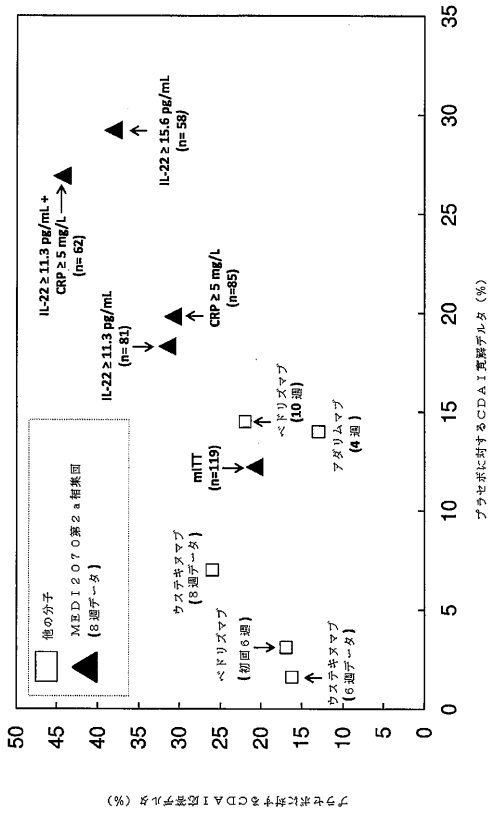
ベースラインＩＬ２２及びＬＣＮ２レベルの関数としての、第８週でＭＥＤＩ２０７０及びプラセボを用いて処置した被験者間のＣＤＡＩスコア＜１５０またはＣＤＡＩスコアにおける＞１００の減少を達成しているプラスさらにＦＣＰまたはＣＲＰのいずれかで＞５０％減少を達成している被験者の割合（％）における差異



【図７】


ベースラインからのＩＬ２２変化率中央値
ベースラインからのＩＬ２２変化率
（中央値＋／－中央値絶対偏差）
175
150
125
100
75
50
25
0
0
2
4
6
8
10
12
14
週
プラセボ (n=60)
MEDI2070 (n=56)

【図８】


ベースラインからのＣＤＡＩ変化デルタ（%）
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0
5
10
15
20
25
30
35
プラセボに対するＣＤＡＩ変動デルタ（%）
他の分子
ＭＥＤＩ２０７０第２ａ相集団
（８週データ）
ウステキヌマブ
（８週データ）
ベドリズマブ
（初回６週）
ウステキヌマブ
（６週データ）
mITT
(n=119)
ベドリズマブ
(10 週)
アダリムマブ
(4 週)
IL-22 ≥ 11.3 pg/mL
(n= 81)
CRP ≥ 5 mg/L
(n=85)
IL-22 ≥ 11.3 pg/mL +
CRP ≥ 5 mg/L
(n= 62)
IL-22 ≥ 15.6 pg/mL
(n= 58)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US16/52060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61P 29/00; A61K 39/395; C07K 16/244 (2016.1)
CPC - A61K 39/00, 39/395; C07K 16/00, 16/244
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)
IPC:A61P 29/00; A61K 39/395; C07K 16/244 (2016.1)
CPC:A61K 39/00, 39/395; C07K 16/00, 16/244

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)
PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); Google Scholar; EBSCO; PubMed
Terms: method, treatment, technique, treat, cure, IL-23, disease, syndrome, antagonist, antibody, biomarker, IL-22, LCN2, tildrakinumab, guselkumab, MEDI2070, BI-655066, LY3074828, ustekinumab

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ~ Y	US 2011/0212104 A1 (BEAUMONT, M et al.) 01 September 2011; paragraphs [0002], [0021], [0038],[0040],[0042]-[0043],[0095],[0110],[0113],[0132],[0226]	1-2, 4-5, 6/1-2, 6/4-5, 9-10 --- 3, 6/3
Y	WO 2008/028044 A2 (CENTOCOR, INC.) 06 March 2008; page 29, lines 30-32	3, 6/3
A	US 8,524,230 B2 (CUA, DJ et al.) 03 September 2013; entire document	1-5, 6/1-5, 9-10

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 November 2016 (11.11.2016)	01 DEC 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US16/52060

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-8, 11-32
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	*37/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ	*11/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06	
Ａ６１Ｐ	*37/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*17/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ	*19/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/00	
Ａ６１Ｐ	*5/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/14	
Ａ６１Ｐ	*25/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/02	
Ａ６１Ｐ	*31/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/20	
Ａ６１Ｐ	*31/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/10	
Ｃ０７Ｋ	*16/24*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12	
			Ｃ０７Ｋ	16/24	

(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,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人 100106208
弁理士 宮前 徹
(74)代理人 100120112
弁理士 中西 基晴
(74)代理人 100107386
弁理士 泉谷 玲子
(72)発明者 ゲオルガンタス，ロバート・ダブユー，ザ・サード
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７８，ゲイサーズバーグ，メディミューン・ウェイ ワン
(72)発明者 モアハウス，クリス
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７８，ゲイサーズバーグ，メディミューン・ウェイ ワン
(72)発明者 ヒッグス，ブランドン
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７８，ゲイサーズバーグ，メディミューン・ウェイ ワン

(72)発明者　ラーナデー，カウストゥバ
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７８，ゲイサーズバーグ，メディミューン・ウェイ　ワン
(72)発明者　シュトライヒャー，ケイティ
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７８，ゲイサーズバーグ，メディミューン・ウェイ　ワン
(72)発明者　リース，ウィリアム
アメリカ合衆国カリフォルニア州９１３２０－１７９９，サウザンド・オークス，エムエス－２８－２－シー，アムジェン・センター・ドライブ　ワン
(72)発明者　リャン，メイナ
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７８，ゲイサーズバーグ，メディミューン・ウェイ　ワン
(72)発明者　ファッジョーニ，ラファエラ
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７８，ゲイサーズバーグ，メディミューン・ウェイ　ワン
(72)発明者　リー，ジン
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７８，ゲイサーズバーグ，メディミューン・ウェイ　ワン
(72)発明者　ワインシテイン，インナ
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７８，ゲイサーズバーグ，メディミューン・ウェイ　ワン
(72)発明者　リー，イェン－ワー
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７８，ゲイサーズバーグ，メディミューン・ウェイ　ワン
(72)発明者　チェン，ジンジン
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７８，ゲイサーズバーグ，メディミューン・ウェイ　ワン
(72)発明者　ガッサー，ロバート・エイ，ジュニア
アメリカ合衆国メリーランド州２０８７８，ゲイサーズバーグ，メディミューン・ウェイ　ワン

Ｆターム(参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 CB01 CB03 CB04 CB07 CB08 CB09 DA36
FB03
4C085 AA13 AA14 BB11 EE01
4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74

专利名称(译)	使用IL23途径生物标志物预测IL23拮抗剂的临床反应		
公开(公告)号	JP2018535394A	公开(公告)日	2018-11-29
申请号	JP2018514414	申请日	2016-09-16
[标]申请(专利权)人(译)	安姆根有限公司 免疫医疗公司		
申请(专利权)人(译)	安进公司 MedImmune公司，有限责任公司		
[标]发明人	ゲオルガンタスロバートダブユーザサード モアハウスクリス ヒッグスブランドン ラーナデーカウストゥバ シュトライヒャーケイティ リースウィリアム リャンメイナ ファッジョーニラファエラ リージン ワインシテインインナ リーイェンワー チェンジンジン ガッサーロバートエイジュニア		
发明人	ゲオルガンタス,ロバート·ダブユー,ザ·サード モアハウス,クリス ヒッグス,ブランドン ラーナデー,カウストゥバ シュトライヒャー,ケイティ リース,ウィリアム リャン,メイナ ファッジョーニ,ラファエラ リー,ジン ワインシテイン,インナ リー,イェン-ワー チェン,ジンジン ガッサー,ロバート·エイ,ジュニア		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 A61K39/395 A61P11/00 A61P29/00 A61P1/00 A61P17/00 A61P37/02 A61P25/00 A61P31/04 A61P35/00 A61P11/06 A61P1/04 A61P37/08 A61P17/06 A61P19/02 A61P19/00 A61P9/00 A61P5/14 A61P25/28 A61P25/02 A61P35/02 A61P31/20 A61P1/16 A61P31/10 A61P31/12 C07K16/24		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P11/00 A61P11/06 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/00 A61P19/02 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/28 A61P29/00 A61P31/04 A61P31/10 A61P31/12 A61P31/20 A61P35/00 A61P35/02 C07K16/244 G01N33/6869 G01N2800/065 Y02A50/41 G01N2333/54 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/68.ZNA G01N33/53.D A61K39/395.D A61K39/395.N A61P11/00 A61P29/00 A61P1/00 A61P17/00 A61P37/02 A61P25/00 A61P31/04 A61P35/00 A61P11/06 A61P1/04 A61P37/08 A61P17/06 A61P19/02 A61P19/00 A61P9/00 A61P5/14 A61P25/28 A61P25/02 A61P35/02 A61P31/20 A61P1/16 A61P31/10 A61P31/12 C07K16/24		

F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB03 2G045/CB04 2G045/CB07 2G045/CB08 2G045/CB09 2G045/DA36 2G045/FB03 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/EE01 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/FA74
代理人(译)	山本修 宫前彻 中西 基晴
优先权	62/220062 2015-09-17 US
外部链接	Espacenet

摘要(译)

本发明是抗IL23拮抗剂（例如，抗-IL-23抗体或包含抗原结合片段）IL23介导的疾病（例如，克罗恩氏病），响应于治疗与层级的患患者群体IL23途径的组分作为生物标志物，例如IL22，LCN2及其相关的使用。电平超过下面IL23途径的生物标志物的预定阈值，或者包括，例如，（i）患者IL23介导的疾病或病症，如克罗恩氏病，或适合与治疗剂的治疗（例如，抗-IL-23抗体）或（ii）开始用某些药物治疗，扣留，或正确地确定是否修改，（iii）IL23介导的疾病，诊断或不可能的是，是否可以治疗的（iv）通过使用特定治疗剂与某些治疗剂进行处理，或可用于预测治疗IL23介导的疾病的结果。

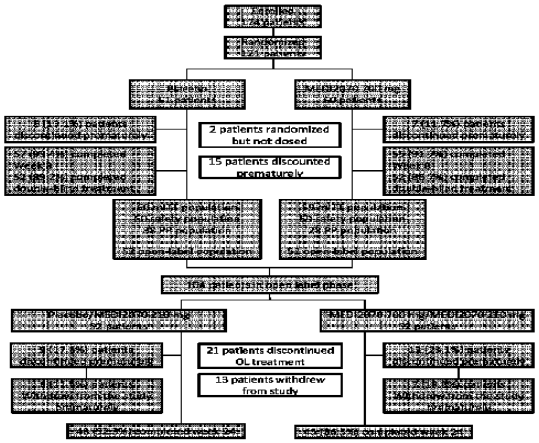


FIG. 1