

(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2015-504430

(P2015-504430A)

(43) 公表日 平成27年2月12日(2015.2.12)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|---------------------|-------------|
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 Z N A | 4 B 0 2 4 |
| A 6 1 P 17/06 (2006.01) | A 6 1 P 17/06 | 4 B 0 6 3 |
| A 6 1 P 19/02 (2006.01) | A 6 1 P 19/02 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | 4 C 0 8 5 |
| A 6 1 K 39/395 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 D | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 67 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2014-542299 (P2014-542299)
 (86) (22) 出願日 平成24年6月7日 (2012.6.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年7月18日 (2014.7.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/041310
 (87) 国際公開番号 W02013/077907
 (87) 国際公開日 平成25年5月30日 (2013.5.30)
 (31) 優先権主張番号 370/2011
 (32) 優先日 平成23年11月21日 (2011.11.21)
 (33) 優先権主張国 イラク (IQ)
 (31) 優先権主張番号 61/624,564
 (32) 優先日 平成24年4月16日 (2012.4.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
 35
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 IL-17アンタゴニスト及びP s A応答又は非応答対立遺伝子を用いた乾癬性関節炎 (P s A) を治療する方法

(57) 【要約】

本開示は、乾癬性関節炎 (P s A) を治療するための新規な予測方法及び個別療法を対象とする。具体的には、本開示は、患者が IL - 17 アンタゴニストによる治療に対する好ましい反応を有する素因があることに基づいて IL - 17 アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブなどの IL - 17 抗体を P s A 患者に選択的に投与することによって P s A を有する患者を治療する方法に関する。また、P s A を有する患者が IL - 17 アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブなどの IL - 17 抗体による治療に反応する可能性を予測するのに有用な診断方法を本明細書で開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

乾癬性関節炎 (P s A) を有する患者を選択的に治療する方法であって、

a) 患者が P s A 応答対立遺伝子を有することに基づいて若しくは患者が P s A 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量の I L - 1 7 アンタゴニストを患者に選択的に投与するステップ、又は

b) 患者が P s A 応答対立遺伝子を有さないことに基づいて若しくは患者が P s A 非応答対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量の異なる P s A 薬を患者に選択的に投与するステップ

を含む方法。

10

【請求項 2】

a) 患者が H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子群の対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量の I L - 1 7 アンタゴニストを患者に選択的に投与するステップ、又は

b) 患者が H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子群の対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量の異なる P s A 薬を患者に選択的に投与するステップ

を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

a) 患者が r s 4 2 6 3 8 3 9 応答対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量の I L - 1 7 アンタゴニストを患者に選択的に投与するステップ、又は

b) 患者が r s 4 2 6 3 8 3 9 応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量の異なる P s A 薬を患者に選択的に投与するステップ

を含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 4】

a) 患者が r s 2 4 0 9 9 3 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量の I L - 1 7 アンタゴニストを患者に選択的に投与するステップ、又は

b) 患者が r s 2 4 0 9 9 3 非応答対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量の異なる P s A 薬を患者に選択的に投与するステップ

を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記異なる P s A 薬が N S A I D、T N F アルファアンタゴニスト、スルファサラジン、メトトレキセート、コルチコステロイド及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 6】

I L - 1 7 アンタゴニストにより P s A を有する患者を選択的に治療する方法であって、

a) 患者が P s A 応答対立遺伝子を有することに基づいて又は患者が P s A 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて I L - 1 7 アンタゴニストによる治療のために患者を選択するステップと、

b) その後、治療上有効量の I L - 1 7 アンタゴニストを患者に投与するステップとを含む方法。

40

【請求項 7】

I L - 1 7 アンタゴニストにより P s A を有する患者を選択的に治療する方法であって、

a) 患者からの生物学的試料を P s A 応答対立遺伝子又は P s A 非応答対立遺伝子の存在又は非存在についてアッセイするステップと、

b) その後、

i . 患者からの生物学的試料が P s A 応答対立遺伝子を有することに基づいて若しくは患者からの生物学的試料が P s A 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量の I L - 1 7 アンタゴニストを患者に、又は

i i . 患者からの生物学的試料が P s A 応答対立遺伝子を有さないことに基づいて若し

50

くは患者からの生物学的試料が P s A 非応答対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量の異なる P s A 薬を患者に選択的に投与するステップとを含む方法。

【請求項 8】

I L - 17 アンタゴニストにより P s A を有する患者を選択的に治療する方法であって、

a) 患者からの生物学的試料を P s A 応答対立遺伝子又は P s A 非応答対立遺伝子の存在又は非存在についてアッセイするステップと、

b) その後、患者からの生物学的試料が P s A 応答対立遺伝子を有することに基づいて又は患者からの生物学的試料が P s A 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて I L - 17 アンタゴニストによる治療のために患者を選択するステップと、

c) その後、治療上有効量の I L - 17 アンタゴニストを患者に投与するステップとを含む方法。

【請求項 9】

P s A 非応答対立遺伝子又は P s A 応答対立遺伝子が、生物学的試料を P s A 非応答対立遺伝子若しくは P s A 応答対立遺伝子の核酸産物、P s A 応答対立遺伝子のポリペプチド産物、又は P s A 非応答対立遺伝子若しくは P s A 応答対立遺伝子の等価遺伝子マーカーについてアッセイすることにより検出される、請求項 7 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

P s A 非応答対立遺伝子又は P s A 応答対立遺伝子が、生物学的試料を P s A 非応答対立遺伝子又は P s A 応答対立遺伝子のゲノム配列についてアッセイすることにより検出される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

生物学的試料を P s A 非応答対立遺伝子の存在についてアッセイし、さらに P s A 非応答対立遺伝子が r s 2 4 0 9 9 3 非応答対立遺伝子である、請求項 7 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

生物学的試料を P s A 応答対立遺伝子の存在についてアッセイし、さらに P s A 応答対立遺伝子が r s 4 2 6 3 8 3 9 応答対立遺伝子である、請求項 7 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

生物学的試料を P s A 応答対立遺伝子の存在についてアッセイし、さらに P s A 応答対立遺伝子が H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子群の対立遺伝子である、請求項 7 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

患者が P s A の治療を以前に受けなかった又は T N F アルファアンタゴニストの投薬を受けたことがない、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

生物学的試料を、H L A - C * 0 6 0 2、r s 2 0 5 4 1、r s 1 9 7 4 2 2 6、r s 1 1 2 0 9 0 2 6、r s 2 0 8 2 4 1 2、r s 1 7 7 2 8 3 3 8、r s 6 1 0 6 0 4、r s 2 0 6 6 8 0 8、r s 2 2 0 1 8 4 1、r s 4 9 5 3 3 7、r s 4 0 8 5 6 1 3、r s 1 0 4 8 4 5 5 4、r s 7 7 4 7 9 0 9、r s 3 0 1 8 7、r s 2 7 4 3 4、r s 2 7 5 2 4、r s 3 3 9 8 0 5 0 0 及び r s 1 2 1 8 8 3 0 0 からなる群から選択される少なくとも 1 つの候補 P s A 応答マーカーの存在についてさらにアッセイする、請求項 7 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

生物学的試料が滑液、血液、血清、糞便、血漿、尿、涙液、唾液、脳脊髄液、白血球試料及び組織試料からなる群から選択される、請求項 7 から 15 のいずれか一項に記載の方

10

20

30

40

50

法。

【請求項 17】

少なくとも1つの P s A 非応答対立遺伝子の存在又は P s A 応答対立遺伝子の存在が、ノーザンブロット解析、ポリメラーゼ連鎖反応 (P C R)、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R)、T a q M a n を用いたアッセイ、直接配列決定法、動的対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション、高密度オリゴヌクレオチド S N P アレイ、制限断片長多型 (R F L P) アッセイ、プライマー伸長アッセイ、オリゴヌクレオチドリガーゼアッセイ、一本鎖高次構造多型の解析、温度勾配ゲル電気泳動 (T G G E)、変性高速液体クロマトグラフィー、高分解能溶融分析、D N A ミスマッチ結合タンパク質アッセイ、S N P L e x (登録商標)、キャピラリー電気泳動、サザンブロット、免疫検定、免疫組織化学、E L I S A、フローサイトメトリ、ウエスタンブロット、H P L C 及び質量分析からなる群から選択される技術により検出される、請求項 7 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 18】

前記投与するステップが、I L - 17 アンタゴニストを約 10 m g / k g の用量で 2 又は 3 回前記患者に静脈内投与するステップを含み、前記用量のそれぞれは隔週に投与する、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記投与するステップが、約 75 m g ~ 約 300 m g の I L - 17 アンタゴニストを週 1 回、月 2 回 (隔週)、月 1 回、2 カ月ごと又は 3 カ月ごとに患者に皮下投与するステップを含む、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 20】

P s A を治療するのに用いる I L - 17 アンタゴニストであって、患者が P s A 応答対立遺伝子を有することに基づいて又は患者が P s A 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量の I L - 17 アンタゴニストを前記患者に投与することを特徴とする I L - 17 アンタゴニスト。

【請求項 21】

患者が r s 4 2 6 3 8 3 9 応答対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量の I L - 17 アンタゴニストを前記患者に投与することを特徴とする、請求項 20 に記載の I L - 17 アンタゴニスト。

30

【請求項 22】

患者が H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子群の対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量の I L - 17 アンタゴニストを前記患者に投与することを特徴とする、請求項 20 に記載の I L - 17 アンタゴニスト。

【請求項 23】

患者が r s 2 4 0 9 9 3 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量の I L - 17 アンタゴニストを前記患者に投与することを特徴とする、請求項 20 に記載の I L - 17 アンタゴニスト。

【請求項 24】

P s A を治療するのに用いる I L - 17 アンタゴニストであって、
 a) 患者が P s A 応答対立遺伝子を有することに基づいて又は患者が P s A 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて I L - 17 アンタゴニストによる治療のために患者を選択すること、及び
 b) その後、治療上有効量の I L - 17 アンタゴニストを患者に投与すること
 を特徴とする I L - 17 アンタゴニスト。

40

【請求項 25】

P s A を治療するのに用いる I L - 17 アンタゴニストであって、
 a) 生物学的試料を、P s A 非応答対立遺伝子の存在若しくは非存在について又は P s A 応答対立遺伝子の存在若しくは非存在についてアッセイすること、及び
 b) 患者からの生物学的試料が P s A 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて又は

50

患者からの生物学的試料が P s A 応答対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量の I L - 1 7 アンタゴニストを患者に選択的に投与することを特徴とする I L - 1 7 アンタゴニスト。

【請求項 2 6】

P s A 患者を治療するのに用いる I L - 1 7 アンタゴニストであって、

- a) 生物学的試料を、P s A 非応答対立遺伝子の存在若しくは非存在について又は P s A 応答対立遺伝子の存在若しくは非存在についてアッセイすること、
- b) 患者からの生物学的試料が P s A 応答対立遺伝子を有することに基づいて又は患者からの生物学的試料が P s A 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて I L - 1 7 アンタゴニストによる治療のために患者を選択すること、及び
- c) 治療上有効量の I L - 1 7 アンタゴニストを患者に選択的に投与することを特徴とする I L - 1 7 アンタゴニスト。

10

【請求項 2 7】

I L - 1 7 アンタゴニストを約 1 0 m g / k g の用量で 3 回それを必要とする P s A 患者に静脈内投与し、3 回の用量のそれぞれは隔週に送達することを特徴とする、請求項 2 0 から 2 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 8】

I L - 1 7 アンタゴニストを週 1 回、月 2 回 (隔週)、月 1 回、2 カ月ごと又は 3 カ月ごとに約 7 5 m g ~ 約 3 0 0 m g の用量で P s A 患者に皮下投与することを特徴とする、請求項 2 0 から 2 6 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 2 9】

P s A を有する患者が I L - 1 7 アンタゴニストによる治療に反応する可能性を予測する方法であって、

P s A 非応答対立遺伝子の存在又は P s A 応答対立遺伝子の存在について患者からの生物学的試料をアッセイするステップを含み、

- a) P s A 非応答対立遺伝子の存在が、患者が I L - 1 7 アンタゴニストによる治療に反応する可能性の低減を示すものであり、
- b) P s A 応答対立遺伝子の存在が、患者が I L - 1 7 アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を示すものである、方法。

30

【請求項 3 0】

患者から生物学的試料を得るステップをさらに含み、得るステップがアッセイするステップの前に実施される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

生物学的試料を P s A 非応答対立遺伝子の存在についてアッセイし、さらに P s A 非応答対立遺伝子が r s 2 4 0 9 9 3 非応答対立遺伝子である、請求項 2 9 又は 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

生物学的試料を P s A 応答対立遺伝子の存在についてアッセイし、さらに P s A 応答対立遺伝子が r s 4 2 6 3 8 3 9 応答対立遺伝子である、請求項 2 9 又は 3 0 に記載の方法。

40

【請求項 3 3】

生物学的試料を P s A 応答対立遺伝子の存在についてアッセイし、さらに P s A 応答対立遺伝子が H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子群の対立遺伝子である、請求項 2 9 又は 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 4】

I L - 1 7 アンタゴニストが I L - 1 7 結合性分子又は I L - 1 7 受容体結合性分子である、請求項 1 から 3 3 のいずれかに記載の方法又は使用。

【請求項 3 5】

I L - 1 7 結合性分子又は I L - 1 7 受容体結合性分子が I L - 1 7 結合性分子である、請求項 3 4 に記載の方法又は使用。

50

【請求項36】

IL-17結合性分子が、

a) Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129を含むIL-17のエピトープに結合するIL-17抗体、

b) Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含むIL-17のエピトープに結合するIL-17抗体、

c) 2つの成熟IL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープに結合するIL-17抗体(前記エピトープは、1つの鎖上のLeu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及び他の鎖上のTyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含む)、

d) 2つの成熟IL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープに結合するIL-17抗体(前記エピトープは、1つの鎖上のLeu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及び他の鎖上のTyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含み、IL-17結合性分子が約100~200pMの K_D を有し、IL-17結合性分子が約23~約35日のインビボ半減期を有する)、並びに

e)

i) PsA配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(V_H)、

ii) PsA配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン(V_L)、

iii) PsA配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_H ドメイン及びPsA配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、

iv) PsA配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、

v) PsA配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、

vi) PsA配列番号11、配列番号12及び配列番号13として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、

vii) PsA配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びにPsA配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、並びに

viii) PsA配列番号11、配列番号12及び配列番号13として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びにPsA配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン

からなる群から選択される抗体を含むIL-17抗体

からなる群から選択される、請求項35に記載の方法又は使用。

【請求項37】

IL-17結合性分子が抗体である、請求項36に記載の方法、使用又はキット。

【請求項38】

抗体がセクキヌマブである、請求項37に記載の方法、使用又はキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、両方が参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる、2011年

10

20

30

40

50

1 1月21日に出願したイラク特許出願第370/2011号及び2012年4月16日に出願した米国仮特許出願第61/624,564号の優先権を主張するものである。

【0002】

本開示は、乾癬性関節炎（P s A）を有する患者の治療に用いる新規の個別療法及び方法に関する。

【背景技術】

【0003】

P s Aは、脊椎関節炎（S p A）と一般的に呼ばれる一連の状態に属する免疫媒介性慢性炎症性疾患である。S p Aはそれらの臨床症状が多様であるが、一般的環境及び遺伝因子がS p A患者において疑われている（Turkiewicz及びMoreland(2007年) Arthritis Rheum、56巻(4号)、1051~66頁；Gladman(2009年) Dermatol Ther.、22巻、40~55頁）。この後者の観念は、クローン病及び乾癬（両方が脊椎関節炎と共存し得る疾患）に以前に関連づけられたI L 2 3 R変異体が強直性脊椎炎を発現するリスクをもたらした（Barrettら(2008年) Nat Genet.、40巻(8号)、955~62頁）という、大規模一塩基多型（S N P）スキャン研究における所見によって最近裏付けられた。

10

【0004】

P s Aは、乾癬及び関節痛を含む、一連の重複する臨床的実体（clinical entities）を含む頻発する慢性疾患である（Moll及びWright(1973年) Semin Arthritis Rheum、3巻、55~78頁）。乾癬を有する患者の約10~40%がP s Aに罹患している。最近の取り組みは、臨床試験への標準化された募集のためのより厳格な分類基準を定めることを目指すものであった（Taylorら(2006年) Arthritis Rheum、54巻、2665~73頁）。P s Aは、かなりの病的状態及び身体障害を伴い、したがって、重大な社会経済的負担となる。それは、以前に考えられていたよりも一般的であるだけでなく、深刻でもある（Harrisら編、Kelly's Textbook of Rheumatology、7版、Philadelphia: Saunders、1154~64頁におけるGladman DD (2004年) Psoriatic arthritis）。大多数の患者は、随伴する関節炎が起こる前に乾癬を有しており、皮膚疾患の治療中である。N S A I Dは、筋骨格痛症状に用いられる。

20

【0005】

従来疾患修飾抗リウマチ薬（D M A R D）は、メトトレキサート（M T X）、スルファサラジン、シクロスポリン及びレフルノミドを含むが、多くの患者に対して不十分である。その理由は、これらの薬物は、確定疾患を部分的に制御するのみであるからである（Klippelら編、Primer on Rheumatic Diseases、13版、New York: Springer Science、170~192頁におけるMease PJ (2008年) Psoriatic Arthritis）。いくつかの系統の証拠が、P S Aの病因にT細胞が著しく関与しているという概念の裏付けとなっている。メモリーC D 4 + 及びC D 8 + 細胞が、活性化マーカーを発現し、オリゴクローン拡大の特性を有する皮膚病変並びに炎症滑膜に存在する（Curranら(2004年) J Immunol、172巻、1935~44頁、Tassiulasら(1999年) Hum Immunol、60巻、479~491頁）。臨床試験で、P s AにおけるT細胞標的療法（シクロスポリンA、C T L A 4 I g、アレファセプト）の有効性が実証された。T N F遮断療法もP s Aを有する患者の治療に成功裏に導入された（Mease PJら(2000年) Lancet、356巻、385~90頁）。これらの努力にもかかわらず、P s Aを有する患者には、より十分な疾患制御及び炎症過程の単なる排除を越えた構造的損傷の長期の予防の満たされていない臨床上の必要性が存在する。さらに、抗T N F - 薬に対する不耐症又は不十分な反応を有する患者に対する現在の治療選択肢は、限られている。

30

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

セクキヌマブ（A I N 4 5 7）は、インターロイキン17A活性を阻害する高親和性完全ヒトモノクローナル抗ヒト抗体である。最近のP s A概念実証（P o C）試験（A I N 4 5 7 A 2 2 0 6）（実施例1）において、セクキヌマブは、P S Aを有する患者向けの可能な治療薬として浮上した。しかし、生物学的療法に対する患者の反応は変化するもの

50

であり、それに対して耐性である患者に薬物を投与することを避けることが望ましいので、選択される生物学的療法から恩恵を受ける可能性が最も高い患者を最初に特定する P s A を治療する方法を開発する必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

いくつかの一塩基多型 (S N P) が P s A 疾患状態に関連付けられている (Strange ら (2010 年) Nat. Genet.、42 巻 (11 号)、985 ~ 990 頁、Huffmeier ら (2010 年) Nat. Genet.、42 巻 (11 号)、996 ~ 9 頁、Ellinghaus ら (2010 年) Nat. Genet.、42 巻 (11 号)、991 ~ 5 頁) が、P s A 患者が特定の薬物、例えば、I L - 17 アンタゴニストに反応するかどうかを予測するバイオマーカーはこれまで同定されなかった。P s A の治療中に I L - 17 の拮抗作用に対する好ましい反応を示す可能性が最も高い患者を特定することによって P s A 集団における I L - 17 の拮抗作用の恩恵を最大限とし、そのリスクを最小限にする P s A を治療するための新規な予測方法及び個別療法を本明細書で示す。この発見は、以下の判断に一部基づいている。

10

1) T R A F 3 I P 2 (T R A F 3 相互作用タンパク質 2) に関連付けられる、少なくとも 1 つの r s 2 4 0 9 9 3 「 T 」対立遺伝子 (本明細書で「 P s A 非応答対立遺伝子」と呼ぶ) を運ぶ P s A 患者は、r s 2 4 0 9 9 3 「 T 」対立遺伝子を運ばない P s A 患者 (すなわち、r s 2 4 0 9 9 3 「 C 」対立遺伝子に対して同型接合の患者) と比べて反応の低減を示し、

2) 少なくとも 1 つの H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子 (本明細書で「 P s A 応答対立遺伝子」と呼ぶ) を運ぶ P s A 患者は、H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子を運ばない P s A 患者と比べてセクキヌマブに対する改善された反応を示し、且つ

20

3) 少なくとも 1 つの T N F S F 1 5 (腫瘍壊死因子 (配位子) スーパーファミリーのメンバー 1 5) r s 4 2 6 3 8 3 9 「 A 」対立遺伝子 (また本明細書で「 P s A 応答対立遺伝子」と呼ぶ) を運ぶ P s A 患者は、r s 4 2 6 3 8 3 9 「 A 」対立遺伝子を運ばない P s A 患者と比べてセクキヌマブに対する改善された反応を示す。

【0008】

したがって、我々は、少なくとも 1 つの P s A 非応答対立遺伝子及び / 又は少なくとも 1 つの P s A 応答対立遺伝子の存在について対象を試験することは、I L - 17 の拮抗作用に反応する可能性がより高い個体を特定することを含み、医師が P s A を有する患者に I L - 17 アンタゴニスト (例えば、セクキヌマブ) を処方するかどうかを決定する助けとなる様々な薬理遺伝学的製剤及び方法に有用であると考え。したがって、患者が P s A 非応答対立遺伝子を有さないならば、又は患者が P s A 応答対立遺伝子を有するならば、治療上有効量の I L - 17 アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブなどの I L - 17 抗体を患者に投与することによって、P s A を治療する方法を提供することが本開示の 1 つの目的である。患者が P s A 非応答対立遺伝子又は P s A 応答対立遺伝子を有するかどうかを判定することによって I L - 17 アンタゴニスト、例えば、A I N I 4 5 7 抗体 (セクキヌマブ) などの I L - 17 抗体による P s A の治療に反応する可能性がより高い患者を特定する方法を提供することが本開示の他の目的である。患者が P s A 非応答対立遺伝子又は P s A 応答対立遺伝子の存在を有するかどうかを判定することによって、P s A 患者が I L - 17 アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブなどの I L - 17 抗体による治療に反応する可能性を判断する方法を提供することが本開示の他の目的である。

30

40

【0009】

上述の目的及び発見に基づいて、本明細書では P s A を有する患者を選択的に治療する様々な方法を開示する。いくつかの実施形態において、これらの方法は、患者からの生物学的試料を P s A 非応答対立遺伝子又は P s A 応答対立遺伝子の存在 (又は非存在) についてアッセイするステップと、その後、患者が P s A 非応答対立遺伝子を有さない場合又は患者が P s A 応答対立遺伝子を有する場合、治療上有効量の I L - 17 アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブを患者に選択的に投与するステップとを含む。

【0010】

50

本明細書では P s A を有する患者が I L - 17 アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブによる治療に反応する可能性を予測する様々な方法も開示する。いくつかの実施形態において、これらの方法は、患者からの生物学的試料を P s A 非応答対立遺伝子の存在についてアッセイするステップを含み、P s A 非応答対立遺伝子の存在は、患者が I L - 17 アンタゴニストによる治療に反応する可能性の低減を示す。いくつかの実施形態において、これらの方法は、患者からの生物学的試料を P s A 応答対立遺伝子の存在についてアッセイするステップを含み、P s A 応答対立遺伝子の存在は、患者が I L - 17 アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を示す。

【0011】

好ましい実施形態において、I L - 17 アンタゴニストは、I L - 17 結合性分子、好ましくはヒト抗体、最も好ましくはセクキヌマブである。

10

【0012】

さらなる方法、使用及びキットは、以下の説明及び添付の特許請求の範囲に示す。本開示のさらなる特徴、利点及び態様は、以下の説明及び添付の特許請求の範囲から当業者に明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】CAIN457A2206 臨床試験デザインを示す図である。

【図2】SNPrs240993 が TRAF3IP2 における原因となる SNP を実際に「タグ付け」し得ることを示唆する高い連鎖不平衡 (LD) を有する領域横断 REV3 L 及び TRAF3IP2 を示す図である。

20

【発明を実施するための形態】

【0014】

「を含む (comprising)」という用語は、「を含む (including)」並びに「からなる」を含み、例えば、X「を含む (comprising)」組成物は、X からもっぱらなっているもよく又は別のものを含んでいてもよい (例えば、X + Y)。

【0015】

「アッセイする」という用語は、同定する、スクリーニングする、探査する、試験する、測定する又は定量する行為を指すために用いられ、その行為は、従来手段により実施することができる。例えば、試料は、ELISA アッセイ、ノーザンブロット、画像化、血清型決定、細胞型同定、遺伝子配列決定、表現型検査、ハプロタイプ分析、免疫組織化学、ウエスタンブロット、質量分析等を用いることによって特定の遺伝子又はタンパク質マーカーの存在についてアッセイすることができる。「検出する」(及び同等のこと)という用語は、所定の情報源から特定の情報を引き出す行為を意味する。「アッセイする」又は「定量する」という用語は、当該試料を物理的試験に供することによる1つの状態から他の状態への物質の変換、例えば、生物学的試料、例えば、血液試料又は他の組織試料の変換を企図するものである。

30

【0016】

「得る」という用語は、何らかの方法で、例えば、物理的介入 (例えば、生検、血液採取) 又は非物理的介入 (例えば、サーバーを介する情報の伝送) などにより、入手すること、例えば、所有を得ることを意味する。

40

【0017】

「生物学的試料をアッセイする・・・」などという語句は、所定の P s A 非応答対立遺伝子又は P s A 応答対立遺伝子の存在又は非存在について試料を (直接的又は間接的に) 試験することができることを言うために用いる。物質の存在が1つの見込みを意味し、物質の非存在が異なる見込みを意味する状況において、そのような物質の存在又は非存在を治療決定の指針とするように用いることができることは、理解されよう。例えば、患者のゲノムにおける P s A 非応答対立遺伝子の実際の存在を確認することにより又は患者のゲノムにおける P s A 非応答対立遺伝子の非存在を確認することにより、患者が P s A 非応答対立遺伝子を有するかどうかを判断することができる。そのような両方の場合に、患者

50

が P s A 非応答対立遺伝子の存在を有するかどうかを判断する。開示した方法は、とりわけ、特定の個体が P s A 非応答対立遺伝子又は P s A 応答対立遺伝子を有するかどうかを判断するステップを含む。この判断は、患者が r s 2 4 0 9 9 3 非応答対立遺伝子、H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子又は r s 4 2 6 3 8 3 9 応答対立遺伝子の存在を有するかどうかを確認することにより行われる。これらの判断のそれぞれ（すなわち、存在又は非存在）は、そのまま、患者の対立遺伝子の状態を示すものであり、ひいては、これらの判断のそれぞれは、同様に、特定個体が I L - 1 7 拮抗作用に対してより好ましい反応を示すか又は示さないかの指標となる。

【 0 0 1 8 】

本明細書で開示した P s A 非応答対立遺伝子（ r s 2 4 0 9 9 3 非応答対立遺伝子）に対して異型接合又は同型接合の患者は、I L - 1 7 拮抗作用に対して好ましい反応を示す可能性がより低いことは、理解されよう。したがって、反応性の低減の指標を得るために、生物学的試料を1つの P s A 非応答対立遺伝子について単にアッセイすることが必要であるが、明らかに両 P s A 非応答対立遺伝子についてアッセイしてもよい。同様に、本明細書で開示した P s A 応答対立遺伝子（H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子及び r s 4 2 6 3 8 3 9 応答対立遺伝子）に対して異型接合又は同型接合の患者は、I L - 1 7 拮抗作用に対して好ましい反応を示す可能性がより高いことは、理解されよう。したがって、反応性の増大の指標を得るために、生物学的試料を1つの P s A 応答対立遺伝子について単にアッセイすることが必要であるが、明らかに両 P s A 応答対立遺伝子についてアッセイしてもよい。

10

20

【 0 0 1 9 】

数値 x に関する「約」という用語は、文脈上別途示されない限り、+ / - 1 0 % を意味する。「実質的に」という語は、「完全に」を除外しない。例えば、Y を「実質的に含まない」組成物は、Y を完全に含まないことがあり得る。必要な場合、「実質的に」という語は、本開示の定義から除くことができる。

【 0 0 2 0 】

「I L - 1 7 アンタゴニスト」は、本明細書で用いているように、I L - 1 7 の機能、発現及び / 又はシグナル伝達に拮抗する（例えば、低減する、阻害する、低下させる、遅延させる）ことができる（例えば、I L - 1 7 受容体への I L - 1 7 の結合を阻止することにより）分子を指す。I L - 1 7 アンタゴニストの非限定的な例としては、I L - 1 7 結合性分子及び I L - 1 7 受容体結合性分子などがある。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、I L - 1 7 アンタゴニストを用いる。

30

【 0 0 2 1 】

「I L - 1 7 結合性分子」とは、単独又は他の分子と会合して（associated with）ヒト I L - 1 7 抗原に結合することができる分子を意味する。結合反応は、特異性が無関係であるが、理想的には同じイソ型の抗体、例えば、抗 C D 2 5 抗体を用いる陰性対照試験を参照して、例えば、I L - 1 7 のその受容体への結合の阻害を測定するための結合アッセイ、競合アッセイ若しくはバイオアッセイなどの標準的方法（定性的アッセイ）又はあらゆる種類の結合アッセイにより示すことができる。I L - 1 7 結合性分子の非限定的な例としては、小分子、I L - 1 7 受容体デコイ、及び B 細胞又はハイブリドーマにより産生される I L - 1 7 に結合する抗体及びキメラ、C D R グラフト若しくはヒト抗体又はその断片、例えば、F (a b ')₂ 及び F a b 断片、並びに単鎖又は単ドメイン抗体などがある。好ましくは、I L - 1 7 結合性分子は、I L - 1 7 の機能、発現及び / 又はシグナル伝達に拮抗する（例えば、低減する、阻害する、低下させる、遅延させる）。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、I L - 1 7 結合性分子を用いる。

40

【 0 0 2 2 】

「I L - 1 7 受容体結合性分子」とは、単独又は他の分子と会合してヒト I L - 1 7 受容体に結合することができる分子を意味する。結合反応は、特異性が無関係であるが、理

50

想的には同じイソ型の抗体、例えば、抗CD25抗体を用いる陰性対照試験を参照して、例えば、IL-17受容体のIL-17への結合の阻害を測定するための結合アッセイ、競合アッセイ若しくはバイオアッセイなどの標準的方法（定性的アッセイ）又はあらゆる種類の結合アッセイにより示すことができる。IL-17受容体結合性分子の非限定的な例としては、小分子、IL-17デコイ、及びB細胞又はハイブリドーマにより産生されるIL-17受容体に対する抗体及びキメラ、CDRグラフト若しくはヒト抗体又はその断片、例えば、F(ab')₂及びFab断片、並びに単鎖又は単ドメイン抗体などがある。好ましくは、IL-17受容体結合性分子は、IL-17の機能、発現及び/又はシグナル伝達に拮抗する（例えば、低減する、阻害する、低下させる、遅延させる）。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、IL-17受容体結合性分子を用いる。

10

【0023】

「抗体」という用語は、本明細書で述べているように、全抗体及びその抗原結合部又は単鎖を含む。天然に存在する「抗体」は、ジスルフィド結合により相互に連結された少なくとも2つの重(H)鎖及び2つの軽(L)鎖を含む糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書においてV_Hと略記する）及び重鎖定常領域から構成されている。重鎖定常領域は、3つのドメインCH1、CH2及びCH3から構成されている。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書においてV_Lと略記する）及び軽鎖定常領域から構成されている。軽鎖定常領域は、1つのドメインCLから構成されている。V_H及びV_L領域は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれているより保存的である領域により散在させられている超可変領域又は相補性決定領域（CDR）と呼ばれている超可変の領域にさらに細分することができる。各V_H及びV_Lは、次の順序でアミノ末端からカルボキシ末端へと配列している3つのCDR及び4つのFRから構成されている：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重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む。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）及び古典的補体系の第1成分（C1q）を含む宿主組織又は因子への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、IL-17又はIL-17受容体に対する抗体、好ましくはIL-17に対する抗体、例えば、セクキヌマブを用いる。

20

【0024】

抗体の「抗原結合部」という用語は、本明細書で用いているように、抗原（例えば、IL-17）に特異的に結合する能力を保持している抗体の断片を指す。抗体の抗原結合能は、全長抗体の断片により果たされることが示された。抗体の「抗原結合部」という用語に含まれる結合断片の例としては、V_L、V_H、CL及びCH1ドメインからなる一価断片であるFab断片、ヒンジ領域におけるジスルフィド架橋により連結されている2つのFab断片を含む二価断片であるF(ab)₂断片、V_H及びCH1ドメインからなるFd断片、抗体の一本の腕のV_L及びV_HドメインからなるFv断片、V_HドメインからなるdAb断片（Wardら、1989 Nature 341巻、544-546頁）並びに単離CDRなどがある。具体例としての抗原結合部位は、配列番号1～6及び11～13（表3）に示されているセクキヌマブのCDR、好ましくは重鎖CDR3などである。さらに、Fv断片の2つのドメインV_L及びV_Hは、別個の遺伝子によりコードされるが、それらは、V_L及びV_H領域が一对になって一価分子を形成している単一タンパク質鎖（単鎖Fv(scFv)）として公知である、例えば、Birdら、1988 Science 242巻、423-426頁、及びHustonら、1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85巻、5879-5883頁参照）として調製されることを可能にする合成リンカーにより組換え法により連結することができる。そのような単鎖抗体も「抗体」という用語に含めるものとする。単鎖抗体及び抗原結合部は、当業者に公知の従来技術を用いて得られる。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、IL-17（例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体に対する単鎖抗体又は抗体の抗原結合部を用いる。

30

40

【0025】

50

「単離抗体」は、本明細書で用いているように、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す（例えば、IL-17に特異的に結合する単離抗体は、IL-17以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。「モノクローナル抗体」又は「モノクローナル抗体組成物」という用語は、本明細書で用いているように、単一分子組成の抗体分子の製剤を指す。「ヒト抗体」という用語は、本明細書で用いているように、フレームワーク及びCDR領域の両方がヒト由来の配列に由来する可変領域を有する抗体を含むものとする。「ヒト抗体」は、ヒト、ヒト組織又はヒト細胞により産生される必要はない。本開示のヒト抗体は、ヒト配列によりコードされないアミノ酸残基（例えば、*in vitro*でのランダム若しくは部位特異的突然変異誘発により、抗体遺伝子の*in vivo*での組換え時に結合部位におけるN-ヌクレオチドの付加により、又は*in vivo*での体細胞突然変異により導入された突然変異）を含み得る。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストは、ヒト抗体、単離抗体及び/又はモノクローナル抗体である。

10

【0026】

「IL-17」という用語は、以前はCTLA8として公知であったIL-17Aを指し、様々な種（例えば、ヒト、マウス及びサル）の野生型IL-17A、IL-17Aの多形変異体及びIL-17Aの機能的等価体を含む。本開示によるIL-17Aの機能的等価体は、好ましくは野生型IL-17A（例えば、ヒトIL-17A）との少なくとも約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%又はさらには99%の全配列同一性を有し、ヒト皮膚線維芽細胞によるIL-6の産生を誘導する能力を実質的に保持している。

20

【0027】

「 K_D 」という用語は、特定の抗体-抗原相互作用の解離速度を指すものとする。「 K_D 」という用語は、本明細書で用いているように、 K_d と K_a との比（すなわち、 K_d/K_a ）から得られ、モル濃度（M）として表される、解離定数を指すものとする。抗体の K_D 値は、当技術分野で十分に確立されている方法を用いて決定することができる。抗体の K_D を測定する方法は、表面プラスモン共鳴を用いる又はBiacore（登録商標）システムなどのバイオセンサーシステムを用いることによる。いくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17受容体抗体若しくはその抗原結合断片）は、約100~250 pMの K_D でヒトIL-17に結合する。

30

【0028】

「親和力」という用語は、単一抗原部位における抗体と抗原との間の相互作用の強さを指す。各抗原部位内で、抗体の「腕」の可変領域は、多数の部位において抗原と弱い非共有結合力により相互作用する。相互作用が大きいほど、親和力が強い。例えば、ELISA、ウエスタンブロット及びRIAなどの様々な種のIL-17に対する抗体の結合親和力を評価するための標準的アッセイが当技術分野で公知である。抗体の結合速度論（例えば、結合親和力）もピアコア（Biacore）解析などの当技術分野で公知の標準的アッセイにより評価することができる。

40

【0029】

本明細書で用いているように、「対象（被験者）」及び「患者」という用語は、ヒト又は非ヒト動物を含む。「非ヒト動物」という用語は、すべての脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、爬虫類などの哺乳動物及び非哺乳動物を含む。

【0030】

当技術分野で公知及び本明細書で述べる方法により測定されるこれらのIL-17機能特性（例えば、生化学的、免疫化学的、細胞、生理学的又は他の生物学的活性又は同類のもの）の1つ又は複数のを「阻害する」抗体は、抗体が存在しない場合（又は無関係の特異性の対照抗体が存在する場合）に認められるものと比較して特定の活性の統計的に

50

有意な低下に関連すると理解される。IL - 17 活性を阻害する抗体は、例えば、測定パラメーターの少なくとも 10 %、少なくとも 50 %、80 % 又は 90 % の統計的に有意な低下をもたらす、開示した方法、使用、工程、キット及び組成物の特定の実施形態において、用いる IL - 17 抗体は、IL - 17 機能活性の 95 %、98 % 又は 99 % 以上を阻害し得る。

【0031】

「IL - 6 を阻害する」は、本明細書で用いているように、初代ヒト皮膚線維芽細胞からの IL - 6 の産生を減少させる IL - 17 アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）の能力を指す。初代ヒト（皮膚）線維芽細胞における IL - 6 の産生は、IL - 17 に依存する（Hwangら、(2004) Arthritis Res Ther、6巻、R120-128頁）。要するに、ヒト皮膚線維芽細胞は、種々の濃度の IL - 17 結合性分子又はFc部を有するヒトIL - 17 受容体の存在下で組換えIL - 17 により刺激される。キメラ抗CD25抗体Simulect（登録商標）（パシリキシマブ）は、陰性対照として好都合に用いることができる。16時間の刺激後に上清を採取し、ELISAによりIL - 6 についてアッセイする。本明細書で開示したIL - 17 アンタゴニスト、例えば、IL - 17 結合性分子（例えば、IL - 17 抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL - 17 受容体結合性分子（例えば、IL - 17 抗体若しくはその抗原結合断片）は、上述のように試験するとき、すなわち、ヒト皮膚線維芽細胞におけるhu - IL - 17 により誘導されたIL - 6 の産生に対する前記阻害活性を測定したとき、約50 nM以下（例えば、約0.01 ~ 約50 nM）のIL - 6 の産生（1 nMのヒトIL - 17 の存在下で）の阻害に関するIC₅₀を一般的に有する。開示した方法、レジメン、キット、工程、使用及び組成物のいくつかの実施形態において、IL - 17 アンタゴニスト、例えば、IL - 17 結合性分子（例えば、IL - 17 抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL - 17 受容体結合性分子（例えば、IL - 17 抗体若しくはその抗原結合断片）及びその機能性誘導体は、約20 nM以下、より好ましくは約10 nM以下、より好ましくは約5 nM以下、より好ましくは約2 nM以下、より好ましくは約1 nM以下の上で定義したIL - 6 の産生の阻害に関するIC₅₀を有する。

【0032】

「誘導体」という用語は、特に示さない限り、アミノ酸配列変異体、並びに本開示によるIL - 17 アンタゴニスト、例えば、IL - 17 結合性分子（例えば、IL - 17 抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL - 17 受容体結合性分子（例えば、IL - 17 受容体抗体若しくはその抗原結合断片）の、例えば、指定の配列（例えば、可変ドメイン）の共有結合性修飾（例えば、ペグ化、脱アミド化、ヒドロキシル化、リン酸化、メチル化等）を定義するために用いる。「機能性誘導体」は、開示したIL - 17 アンタゴニスト、例えば、IL - 17 結合性分子と同様の定性的生物学的活性を有する分子を含む。機能性誘導体は、本明細書で開示したIL - 17 アンタゴニストの断片及びペプチド類似体を含む。断片は、本開示によるポリペプチドの、例えば、指定の配列の配列内の領域を含む。本明細書で開示したIL - 17 アンタゴニストの機能性誘導体（例えば、セクキヌマブの機能性誘導体）は、好ましくは本明細書で開示したIL - 17 結合性分子のV_H及び/又はV_L配列（例えば、表3のV_H及び/又はV_L配列）と少なくとも約65 %、75 %、85 %、95 %、96 %、97 %、98 % 若しくはさらには99 % の全配列同一性を有するV_H及び/又はV_Lドメインを含み、ヒトIL - 17 に結合する又は例えば、IL - 17 誘導ヒト皮膚線維芽細胞のIL - 6 産生を阻害する能力を実質的に保持する。

【0033】

「実質的に同じ」という語句は、関連するアミノ酸又はヌクレオチド配列（例えば、V_H又はV_Lドメイン）が特定の参照配列と比較して同じであるか又は微小な差を有する（例えば、保存的アミノ酸置換による）ことを意味する。微小な差は、指定の領域（例えば、V_H又はV_Lドメイン）の5アミノ酸配列における1又は2置換などのわずかなアミノ酸の変化を含む。抗体の場合、第2の抗体は、同じ特異性を有し、同じものの親和力の少

10

20

30

40

50

なくとも50%を有する。本明細書で開示した配列と実質的に同じ(例えば、少なくとも約85%の配列同一性)配列も本出願の一部である。いくつかの実施形態において、誘導IL-17抗体(例えば、セクキヌマブの誘導体、例えば、セクキヌマブバイオシミラー抗体)の配列同一性は、開示した配列に対して約90%以上、例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれより高い値であり得る。

【0034】

天然ポリペプチド及びその機能性誘導体に関する「同一性」は、本明細書においては、配列を整列させ、最大パーセントの同一性を達成するために、必要な場合にギャップを導入した後、配列同一性の一部として保存的置換を考慮せずに、対応する天然ポリペプチドの残基と同じである候補配列におけるアミノ酸残基の百分率と定義する。N又はC末端延長も挿入も同一性を低下させると解釈しないものとする。整列の方法及びコンピュータプログラムは、周知である。同一性のパーセントは、標準的整列アルゴリズム、例えば、Altschulら((1990) J. Mol. Biol., 215巻、403-410頁)により記載されたBasic Local Alignment Search Tool (BLAST)、Needlemanらのアルゴリズム((1970) J. Mol. Biol., 48巻、444-453頁)又はMeyersらのアルゴリズム((1988) Comput. Appl. Biosci., 4巻、11-17頁)により求めることができる。一組のパラメーターは、ギャップペナルティ12、ギャップ延長ペナルティ4、フレームシフトギャップペナルティ5を有するBlossum 62スコアリングマトリックスであってもうよい。2つのアミノ酸又はヌクレオチド配列の間の同一性のパーセントは、PAM120重み付き残基表、12のギャップ長ペナルティ及び4のギャップペナルティを用いたALIGNプログラム(version 2.0)に組み込まれたE. Meyers及びW. Millerのアルゴリズム((1989) CABIOS, 4巻、11-17頁)を用いて求めることもできる。

【0035】

「アミノ酸(単数又は複数)」は、すべての天然に存在するL-アミノ酸を指し、また例えば、D-アミノ酸を含む。「アミノ酸配列変異体」という語句は、本開示による配列と比較してそれらのアミノ酸配列の若干の差を有する分子を指す。例えば、指定の配列の本開示によるポリペプチドのアミノ酸配列変異体は、ヒトIL-17に結合する、又は、例えば、IL-17誘導性ヒト皮膚線維芽細胞のIL-6の産生を阻害する能力を依然として有する。アミノ酸配列変異体は、置換変異体(少なくとも1つのアミノ酸残基が除去され、本開示によるポリペプチドにおける同じ位置におけるその位置に挿入された異なるアミノ酸を有するもの)、挿入変異体(本開示によるポリペプチドにおける特定の位置におけるアミノ酸に直接隣接して挿入された1つ又は複数のアミノ酸を有するもの)、欠失変異体(本開示によるポリペプチドにおける1つ又は複数のアミノ酸が除去されたもの)を含む。

【0036】

「薬学的に許容される」という用語は、有効成分(単数又は複数)の生物学的活性の有効性を妨げない非毒性物質を意味する。

【0037】

化合物、例えば、IL-17結合性分子又は別の作用物質に関連して「投与する」という用語は、その化合物を患者に任意の経路で送達することを意味する。

【0038】

本明細書で用いているように、「治療上有効量」は、障害若しくは再発性障害を治療する、予防する、その発症を予防する、癒す、遅延させる、その重症度を低減させる、その少なくとも1つの症状を改善するために、又はそのような治療が行われない場合に予想される生存期間を超えて患者の生存期間を延長させるために患者(ヒトなど)への単回又は反復投与で有効であるIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片)の量を指す。単独で投与した個々の有効成分(例えば、IL-17アンタゴニスト、例えば、セクキヌマ

10

20

30

40

50

ブ)に適用する場合、当用語は、当成分のみに適用される。配合剤に適用する場合、当用語は、配合剤として、連続して又は同時に投与したかどうかにかかわらず、治療効果をもたらす有効成分の合計量を指す。

【0039】

「治療」又は「治療する」という用語は、予防的治療又は予防療法並びに罹患のリスクのある又は罹患したと疑われる患者並びに病気である又は罹患若しくは医学的状態が診断された患者の治療を含む根治又は病態修飾療法の両方を指し、臨床的再発の抑制を含む。障害若しくは再発性障害を予防する、癒す、その発症を遅延させる、その重症度を低下させる、その1つ又は複数の症状を改善するために、又はそのような治療が行われない場合に予想される生存期間を超えて患者の生存期間を延長させるために、治療は、医学的障害を有する患者又は障害に最終的に罹る可能性がある患者に対して行うことができる。

10

【0040】

「治療に反応する」という語句は、患者が特定の治療薬、例えば、IL-17結合性分子(例えば、セクキヌマブ)を送達することにより、前記治療薬による臨床的に意味のある恩恵を示すことを言うために用いられる。PsAの場合、そのような恩恵は、様々な基準、例えば、ACR20、ACR50、ACR70、DAS28等により測定することができる(実施例1参照)。そのようなすべての基準は、PsA患者が所定の治療に反応するかどうかの許容される尺度である。「治療に反応する」という語句は、絶対的反応としてではなく、比較上の反応と解釈されることを意味する。例えば、PsA非応答対立遺伝子を有する患者は、PsA非応答対立遺伝子を有さない患者よりもIL-17アンタゴニストによる治療による少ない恩恵を有すると予測される。同様に、PsA応答対立遺伝子を有する患者は、PsA応答対立遺伝子を有さない患者よりもIL-17アンタゴニストによる治療による多くの恩恵を有すると予測される。これらのPsA非応答対立遺伝子の非キャリア及びPsA応答対立遺伝子のキャリアは、IL-17アンタゴニストによる治療に対してより好ましい反応を示し、単にIL-17アンタゴニストによる「治療に反応する」と言うことができる。

20

【0041】

「データを受け取る」という語句は、利用可能な手段、例えば、口頭により、電子的に(例えば、電子メールにより、ディスク又は他の媒体上にコード化することにより)、書面等により情報の所有を得ることを言うために用いられる。

30

【0042】

本明細書で用いているように、「乾癬性関節炎」及びその略語「PsA」という語句は、血清陰性脊椎関節症(SpA)と一般的に呼ばれる一連の状態に属する免疫媒介性慢性炎症性疾患を指す。CASPAR基準(Taylorら(2006年)Arthritis Rheum、54巻、2665~73頁)を用いて患者をPsAを有すると診断することができる。

【0043】

本明細書で用いているように、患者に関して「選択する」及び「選択される」は、特定の患者があらかじめ定められた基準を有すること、例えば、患者がPsA非応答対立遺伝子を有さない又は患者がPsA応答対立遺伝子を有することに基づいて(それにより)特定の患者が患者のより大きい群から特に選択されることを意味するために用いられる。同様に、「PsAを有する患者を選択的に治療する」は、特定の患者があらかじめ定められた基準を有すること、例えば、患者がPsA非応答対立遺伝子を有さない又は患者がPsA応答対立遺伝子を有することに基づいて(それにより)患者のより大きい群から特に選択されるPsA患者に治療を提供することを指す。同様に、「選択的に投与する」は、特定の患者があらかじめ定められた基準、例えば、特定の遺伝子又は他の生物学的マーカーを有することに基づいて(それにより)患者のより大きい群から特に選択されるPsA患者に薬物を投与することを指す。選択する、選択的に治療する及び選択的に投与するとは、患者がPsA疾患を有することに単に基づいて標準療法を提供されるのではなく、患者の生物学に基づいてPsAの個別療法を提供されることを意味する。

40

【0044】

50

本明細書で用いているように、「予測する」は、本明細書で述べた方法が、医療提供者が P s A を有する個体が I L - 17 結合性分子による治療に対して反応を示す又はより好ましい反応を示す可能性を判断することを可能にする情報を提供することを示す。それは、100%の正確度で反応を予測する能力を指していない。そうではなく、当業者は、それが見込みの増大を指すことを理解する。

【0045】

本明細書で用いているように、「可能性」及び「可能性が高い」は、事象がどの程度起こる見込みがあるかの尺度である。それは、「見込み」と同義で用いることができる。可能性は、推測よりは大きい、確実よりは小さい見込みを指す。したがって、常識、訓練又は経験を用いる道理をわきまえた人が、状況を考慮して、事象が起こる見込みがあると結論付ける場合は、事象は起こる可能性が高い。いくつかの実施形態において、可能性が確認されたならば、患者を I L - 17 結合性分子により治療する（又は治療を継続する、又は用量の増加により治療を進める）ことができる、又は患者を I L - 17 結合性分子により治療しなくてもよい（又は治療を中止する、又はより低い用量により治療を進めることができる）。

10

【0046】

「可能性の増大」という語句は、事象が起こる見込みの増大を指す。例えば、本明細書におけるいくつかの方法は、患者が I L - 17 結合性分子による治療に反応する可能性の増大又は P s A 非応答対立遺伝子を有する P s A 患者若しくは P s A 応答対立遺伝子を有さない P s A 患者と比較して I L - 17 結合性分子による治療に十分に反応する可能性の増大を示すかどうかの予測を可能にする。

20

【0047】

「可能性の低減」という語句は、事象が起こる見込みの減少を指す。例えば、本明細書における方法は、患者が I L - 17 結合性分子による治療に反応する可能性の低減又は P s A 非応答対立遺伝子を有さない P s A 患者若しくは P s A 応答対立遺伝子を有さない P s A 患者と比較して I L - 17 結合性分子による治療に十分に反応する可能性の低減を示すかどうかの予測を可能にする。

【0048】

本明細書で用いているように、「SNP」は、「一塩基多型」を指す。一塩基多型は、ゲノム（又は他の共有配列）における一塩基が生物学的種のメンバー又は個体における対合染色体の間で異なる場合に起こる DNA 配列の変異である。ほとんどの SNP は、2つの対立遺伝子のみを有し、1つは、通常、集団においてより一般的である。SNP は、遺伝子のエクソン若しくはイントロン、遺伝子の上流若しくは下流非翻訳領域、又は純粋に遺伝子位置（すなわち、非転写）に存在し得る。SNP が遺伝子のコーディング領域に発生する場合、SNP は、遺伝コードの重複性のためサイレント（すなわち、同義多型）であり得、又は SNP は、コード化ポリペプチドの配列の変化（すなわち、非同義多型）をもたらし得る。本開示において、SNP は、それらの一塩基多型データベース（dbSNP）rs 番号、例えば、rs 4263839 により同定される。dbSNP は、国立ヒトゲノム研究所（National Human Genome Research Institute）（NHGRI）と共同して国立生物工学情報センター（National Center for Biotechnology Information）（NCBI）により開発され、提供されている各種の種内及び種横断的な遺伝的変異の自由公共保存記録である。

30

40

【0049】

SNP などの多型部位は、通常、対象の集団のゲノムにおける保存配列が先行し、後続するものであり、したがって、多型部位の位置決めは、SNP の場合に「SNP コンテキスト配列」と一般的に呼ばれる、多型部位を一括するコンセンサス核酸配列（例えば、30~60ヌクレオチドの）を参照してしばしば行うことができる。本明細書で開示した SNP のコンテキスト配列は、www.ncbi.nlm.nih.gov/snp において利用可能な NCBI SNP データベースに見いだすことができる。或いは、多型部位の配置は、遺伝子、mRNA 転写物、BAC クローンの開始に対する、又はさらにタンバ

50

ク質の翻訳のための開始コドン (A T G) に対する参照配列 (例えば、GeneBank 寄託) におけるその位置により特定することができる。当業者は、特定の多型部位の配置は、コンセンサス又は参照配列と比較して当該個体における1つ又は複数の挿入又は欠失の存在のため対象の集団における各個体における参照又はコンテキスト配列における正確に同じ位置に起こり得ないことを理解している。検出すべき多型部位における代替対立遺伝子の同一性及び多型部位が存在する参照配列又はコンテキスト配列の1つ又は両方が当業者に提供されている場合、当業者が所定の個体における多型部位における代替対立遺伝子を検出するための頑健、特異的及び正確なアッセイをデザインすることは、ごく通常のことである。したがって、当業者は、参照又はコンテキスト配列における特定の位置を参照することにより (又はそのような配列における開始コドンに対して) 本明細書で述べた多型部位の位置を指定することは、単に便宜上であり、具体的に列挙したヌクレオチド位置がどのようなヌクレオチド位置を字義通りに含んでいても同じ多型部位は、本明細書で述べた遺伝子型同定法又は当技術分野で周知の他の遺伝子型同定法を用いて本発明の遺伝子マーカーの存在又は非存在について試験されるすべての個体における同じ遺伝子座に実際に位置することを理解するであろう。

10

【 0 0 5 0 】

実施例に示すように、我々は、TRAF3IP2 (TRAF3 相互作用タンパク質 2) に関連付けられる、少なくとも1つのrs240993「T」対立遺伝子 (本明細書で「PsA非応答対立遺伝子」と呼ぶ) を運ぶPsA患者は、rs240993「T」対立遺伝子を運ばないPsA患者と比べて反応の低減を示すことを確認した。rs240993多型は、TRAF3IP2の下流にあるREV3L遺伝子に存在する。本明細書で用いているように、「REV3L」は、DNAポリメラーゼの触媒サブユニットである、約350kDaタンパク質 (REV3) をコードするヒトREV3L遺伝子 (「REV3」としても公知) を指す。本明細書で用いているように、「TRAF3IP2」は、TRAFタンパク質 (腫瘍壊死因子受容体関連因子)、例えば、NF- κ B又はJuncキナーゼを活性化するためのTRAF3及びTRAF6と相互作用するタンパク質であるACT1 (アダプタータンパク質CIKSとしても公知) をコードする、ヒトTRAF3IP2遺伝子を指す (例えば、Wuら (2010年) Adv. Exp. Med. Biol., 946巻、223~35頁参照) 。ACT1もIL-17シグナル伝達に重要な役割を果たす。例えば、Qianら (2007年) Nat. Immunol., 8巻 (3号)、247~56頁は、IL-17による刺激の後にACT1がIL-17Rに動員されること、及び星状膠細胞及び腸上皮細胞におけるACT1の根絶が炎症関連遺伝子のIL-17誘導性発現の減少をもたらすことを見いだした。Zhuら (2010年) J. Exp. Med., 207巻 (12号)、2647~2662頁による最近の報告において、TRAF3がIL-17受容体 (IL-17R) シグナル伝達を受容体近位の負の調節因子であることが報告された。Zhuらは、TRAF3が、IL-17誘導性NF- κ B及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ活性化並びにその後の炎症性サイトカイン及びケモカインの産生を著しく抑制したことを示した。

20

30

【 0 0 5 1 】

図2に示すように、rs240993がTRAF3IP2における原因となるSNPを「タグ付け」し得ることを示唆する、高い連鎖不平衡 (LD) を示す領域横断REV3L及びTRAF3IP2が存在する。最近の刊行物において、Strangeら (2010年) Nat. Genet., 42巻 (11号)、985~990頁は、染色体6q21領域に存在する、rs240993T対立遺伝子が乾癬疾患リスクに関連することを報告している (Chandran (2012年) Clin. Rev. Allerg. Immunol. DOI: 10.1007/s12016-012-8303-5も参照) 。著者らは、この染色体領域内に4つの公知の遺伝子が存在し、TRAF3IP2が、IL-17依存性NF- κ B活性化及びTh17媒介性炎症反応におけるその関与について注目に値することを指摘している。特定の他のTRAF3IP2 SNPがPsA及び乾癬に関連することも示された (Huffmeierら (2010年) Nat. Genet., 42巻 (11号)、996~9頁、Ellinghausら (2010年) Nat. Genet., 42巻 (11号)、991~5頁) 。

40

【 0 0 5 2 】

50

本明細書で用いているように、「rs240993」は、ヒトREV3L遺伝子(GeneBank受託番号NM_002912.3)のイントロン内に位置するT/C/A/G SNPを指す。rs240993多型部位は、Contig NT_025741.15の位置1584317である、染色体位置111673714(NCBIゲノムビルド37.3;GRCh37.p5)に位置する。

【0053】

「PsA非応答対立遺伝子」という語句は、本明細書で用いているように、rs240993多型部位におけるT対立遺伝子(非コーディング鎖の場合にはA対立遺伝子)(「rs240993非応答対立遺伝子とも呼ぶ」)を指す。開示した方法、使用及びキットのいくつかの実施形態において、患者は、少なくとも1つのPsA非応答対立遺伝子を有する。

10

【0054】

実施例に示すように、我々は、少なくとも1つのTNFSF15(腫瘍壊死因子(配位子)スーパーファミリーのメンバー15)rs4263839「A」対立遺伝子(また本明細書で「PsA応答対立遺伝子」と呼ぶ)を運ぶPsA患者が、rs4263839「A」対立遺伝子を運ばないPsA患者と比べてセクキヌマブに対する改善された反応を示すことを確認した。「TNFSF15」は、TNFスーパーファミリー配位子TL1A(VEGIとしても公知)をコードする、ヒト腫瘍壊死因子(配位子)スーパーファミリーメンバー15遺伝子を指す。TL1Aは、腫瘍壊死因子(TNF)配位子ファミリーに属するサイトカインであり、内皮細胞において多量に発現する(Sethiら(2009年)Adv. Exp. Med. Biol., 647巻、207~15頁)。TL1Aの発現は、炎症刺激、例えば、TNF及びIL-1アルファにより誘導でき、ひいては、NF-カッパB、STAT3、JNK、p38MARK及びp42/p44MAPKを含む複数の細胞シグナル伝達経路を活性化する(Sethiら)。VEGIは、内皮細胞及び腫瘍細胞の増殖を抑制し、樹状細胞の成熟を誘導し、破骨細胞生成を誘導する(Sethiら)。活性化CD4 T細胞上の細胞死受容体3(DR3)へのTL1Aの結合は、インターフェロンガンマ及びIL-17の産生を伴う、Tヘルパー17細胞の増殖及び分化を誘導することにより炎症反応を増幅する共刺激シグナルをもたらす(Pappuら(2008年)J Exp Med、205巻、1049~62頁、Meylanら(2008年)Immunity、29巻、79~89頁)。TNFSF15遺伝子は、9番染色体上に見いだされる。

20

30

【0055】

本明細書で用いているように、「rs4263839」は、いくつかの細胞株における転写調節に関連すると考えられる領域におけるヒトTNFSF15遺伝子のイントロン内に位置するA/G SNPを指す(Zucchelliら(2011年)Gut、60巻(12号)、1671~1頁)。rs4263839のG対立遺伝子は、炎症性腸症候群のリスクの増大(オッズ比1.37)に関連する(Zucchelliら;Barrettら(2008年)Nat Genet., 40巻(8号)、955~62頁)。rs4263839多型部位は、GeneBank受託番号NG_011488.2として示されているヒトTNFSF15遺伝子の位置6969である、Contig NT_008470.19の位置46730972である、GRCh37.p5の位置117566440に位置する。

40

【0056】

実施例に示すように、我々は、少なくとも1つのHLA-DRB1*04対立遺伝子(本明細書で「PsA応答対立遺伝子」と呼ぶ)を運ぶPsA患者が、HLA-DRB1*04対立遺伝子を運ばないPsA患者と比べてセクキヌマブに対する改善された反応を示すことを確認した。「HLA」は、ヒト白血球抗原を指す。HLAは、染色体6p21.31上に位置し、ハプロタイプによって約3.6Mbpの領域に及ぶ。HLA分子は、3群の遺伝子、すなわち、HLAクラスI、HLAクラスII及びHLAクラスIII遺伝子によりコードされる。HLAクラスIタンパク質は、遺伝子HLA-A、HLA-B及びHLA-Cによりコードされる。HLAクラスIIタンパク質は、遺伝子HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP、HLA-DM、HLA-DOA及びHLA-DOBによ

50

りコードされる。HLAクラスIIタンパク質は、補体系の一部である。多型性HLAクラスII遺伝子HLA-A、-B及び-C並びにクラスII遺伝子HLA-DR、-DQ及び-DPは、様々なタンパク質（例えば、hla.alleles.org/proteins/class2.html参照）及び様々な抗原（例えば、hla.alleles.org/antigens/recognised_serology.html参照）をコードする。

【0057】

HLAクラスII分子は、2つの貫膜ポリペプチドであるアルファ及びベータ鎖からなる。ベータ鎖は、アルファ鎖と比較して多型性が高く、HLA型同定は、一般的にベータ鎖について行われる（例えば、HLA-DRB1~DRB9）。HLA対立遺伝子の命名は、2010年のWHOのHLA系の因子命名委員会（2010 WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System）に従って行われる（Marshら(2010年) *Tissue Antigens*、75巻、291~455頁、Marshら(2010年) *Bone Marrow Transplantation*、45巻、846~8頁）。数桁を用いてHLA対立遺伝子を識別する。個々のHLA遺伝子座（HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DR、HLA-DQ及びHLA-DP）が、抗原の血清学的等価体を指定する（このレベルは「型」又は「対立遺伝子群」を記述する）、2桁の数から記号*によって分離されている。一例として、HLA-DRB1*04は、HLA-DRB1遺伝子座の対立遺伝子群を表す。この「2桁」の分離は、類似の抗原（例えば、HLA-DR4血清学的抗原）をコードする又は高い配列相同性を共有する種々の対立遺伝子からなる対立遺伝子の群（例えば、HLA-DRB1遺伝子座の対立遺伝子の群）を意味する。これに、コロン及び特定のコードされたタンパク質を識別する（このレベルは「サブタイプ」又は「対立遺伝子サブタイプ」を記述する）、2又は3桁の数が続く。一例として、HLA-DRB1*04:01は、特定のアミノ酸配列を有するHLA-DRベータ鎖をコードするHLA-DRB1*04対立遺伝子群内の特定の対立遺伝子である。この「4桁」の分離は、コードされたポリペプチド産物のアミノ酸配列の差異をもたらす対立遺伝子群内の特定のゲノム配列変異を意味する。対立遺伝子は、さらなるコロン及び対立遺伝子のコーディング領域内の同義DNA置換を示す又は非コーディング領域におけるDNAの差異（9桁レベル）を示す数字を用いてさらに定義することができる。

【0058】

「HLA-DRB1*04対立遺伝子群」は、HLA-DR4血清学的抗原をコードする又は高い配列相同性を共有する種々の対立遺伝子からなるHLA-DRB1遺伝子座の対立遺伝子群（又は型）を指す。

【0059】

「HLA-DRB1*04対立遺伝子」又は「HLA-DRB1*04対立遺伝子群における対立遺伝子」は、HLA-DRB1*04対立遺伝子群内の対立遺伝子、例えば、HLA-DRB1*04:01、HLA-DRB1*04:05等を指す。具体例としてのHLA-DRB1*04対立遺伝子の非限定的なIMG/HLAデータベース（EMBL-EBIデータベースの一部）参照番号を表1に示すが、それらの配列は、www.ebi.ac.uk/imgt/hla/nomenclature/index.htmlを介して入手できる。

【0060】

10

20

30

40

【表 1】

| アクション番号 対立遺伝子 | アクション番号 対立遺伝子 | アクション番号 対立遺伝子 |
|------------------------|------------------------|------------------------|
| HLA00685 DRB1*04:01:01 | HLA00699 DRB1*04:13 | HLA02146 DRB1*04:53 |
| HLA00686 DRB1*04:01:02 | HLA00700 DRB1*04:14 | HLA02305 DRB1*04:54 |
| HLA03066 DRB1*04:01:03 | HLA00701 DRB1*04:15 | HLA02306 DRB1*04:55 |
| HLA04661 DRB1*04:01:04 | HLA00702 DRB1*04:16 | HLA02314 DRB1*04:56 |
| HLA04663 DRB1*04:01:05 | HLA00703 DRB1*04:17:01 | HLA02460 DRB1*04:57 |
| HLA04664 DRB1*04:01:06 | HLA04408 DRB1*04:17:02 | HLA02534 DRB1*04:58 |
| HLA00687 DRB1*04:02 | HLA00704 DRB1*04:18 | HLA02580 DRB1*04:59 |
| HLA00688 DRB1*04:03:01 | HLA00705 DRB1*04:19 | HLA02604 DRB1*04:60 |
| HLA01009 DRB1*04:03:02 | HLA00706 DRB1*04:20 | HLA02705 DRB1*04:61 |
| HLA02717 DRB1*04:03:03 | HLA00707 DRB1*04:21 | HLA02726 DRB1*04:62 |
| HLA03172 DRB1*04:03:04 | HLA00708 DRB1*04:22 | HLA02741 DRB1*04:63 |
| HLA04660 DRB1*04:03:05 | HLA00709 DRB1*04:23 | HLA02804 DRB1*04:64 |
| HLA00689 DRB1*04:04:01 | HLA00710 DRB1*04:24 | HLA03028 DRB1*04:65 |
| HLA04039 DRB1*04:04:02 | HLA00711 DRB1*04:25 | HLA03056 DRB1*04:66 |
| HLA04659 DRB1*04:04:03 | HLA00712 DRB1*04:26 | HLA03060 DRB1*04:67 |
| HLA04662 DRB1*04:04:04 | HLA00713 DRB1*04:27 | HLA03070 DRB1*04:68 |
| HLA04710 DRB1*04:04:05 | HLA00714 DRB1*04:28 | HLA03071 DRB1*04:69 |
| HLA00690 DRB1*04:05:01 | HLA00715 DRB1*04:29 | HLA03073 DRB1*04:70 |
| HLA00691 DRB1*04:05:02 | HLA00716 DRB1*04:30 | HLA03074 DRB1*04:71 |
| HLA01551 DRB1*04:05:03 | HLA00717 DRB1*04:31 | HLA03158 DRB1*04:72:01 |
| HLA01605 DRB1*04:05:04 | HLA00718 DRB1*04:32 | HLA04673 DRB1*04:72:02 |
| HLA03055 DRB1*04:05:05 | HLA01088 DRB1*04:33 | HLA03167 DRB1*04:73 |
| HLA03375 DRB1*04:05:06 | HLA01167 DRB1*04:34 | HLA03296 DRB1*04:74 |
| HLA04012 DRB1*04:05:07 | HLA01235 DRB1*04:35 | HLA03371 DRB1*04:75 |
| HLA04035 DRB1*04:05:08 | HLA01242 DRB1*04:36 | HLA03372 DRB1*04:76 |
| HLA04654 DRB1*04:05:09 | HLA01338 DRB1*04:37 | HLA03374 DRB1*04:77 |
| HLA04857 DRB1*04:05:10 | HLA01345 DRB1*04:38 | HLA03585 DRB1*04:78 |
| HLA00692 DRB1*04:06:01 | HLA01458 DRB1*04:39 | HLA03993 DRB1*04:79 |
| HLA02172 DRB1*04:06:02 | HLA01454 DRB1*04:40 | HLA03998 DRB1*04:80 |
| HLA04038 DRB1*04:06:03 | HLA01459 DRB1*04:41 | HLA04005 DRB1*04:81N |
| HLA05777 DRB1*04:06:04 | HLA01457 DRB1*04:42 | HLA04010 DRB1*04:82 |
| HLA00693 DRB1*04:07:01 | HLA01499 DRB1*04:43 | HLA04036 DRB1*04:83 |
| HLA01453 DRB1*04:07:02 | HLA01601 DRB1*04:44 | HLA04040 DRB1*04:84 |
| HLA01706 DRB1*04:07:03 | HLA01695 DRB1*04:45 | HLA04349 DRB1*04:85 |
| HLA04658 DRB1*04:07:04 | HLA01746 DRB1*04:46 | HLA04382 DRB1*04:86 |
| HLA00694 DRB1*04:08:01 | HLA01780 DRB1*04:47 | HLA04383 DRB1*04:87 |
| HLA04008 DRB1*04:08:02 | HLA01793 DRB1*04:48 | HLA04384 DRB1*04:88 |
| HLA00695 DRB1*04:09 | HLA01810 DRB1*04:49 | HLA04672 DRB1*04:89 |
| HLA00696 DRB1*04:10 | HLA01817 DRB1*04:50 | HLA05128 DRB1*04:90 |
| HLA00697 DRB1*04:11 | HLA02039 DRB1*04:51 | HLA05146 DRB1*04:91 |
| HLA00698 DRB1*04:12 | HLA02054 DRB1*04:52 | HLA05868 DRB1*04:92 |

表1:HLA-DRB1*04対立遺伝子のIMG/HLAデータベース参照番号。このリストは、網羅的なものではない。

【 0 0 6 1 】

これらの配列は、参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる。

【 0 0 6 2 】

「HLA-DRB1*04対立遺伝子の産物」は、HLA-DRB1*04対立遺伝子の核酸産物及びHLA-DRB1*04対立遺伝子のポリペプチド産物を含む。「HLA-DRB1*04対立遺伝子のポリペプチド産物」は、HLA-DRB1*04対立遺伝子によりコードされたポリペプチド、HLA-DRB1*04対立遺伝子によりコードされたポリペプチドの断片及びHLA-DR4血清学的抗原を指す。「HLA-DRB1*04対立遺伝子の核酸産物」は、HLA-DRB1*04対立遺伝子及びその断片のDNA（ゲノム、cDNA等）又はRNA産物（例えば、mRNA前駆体、mRNA、マイクロRNA等）を指す。

【 0 0 6 3 】

10

20

30

40

50

「HLA-DR4血清型」は、HLA-DRB1*04対立遺伝子のポリペプチド産物（例えば、HLA-DR4血清学的抗原）を発現する患者の血清型を指す。

【0064】

本明細書で用いているように、rs4263839多型部位におけるA対立遺伝子（非コーディング鎖の場合には、T対立遺伝子）（「rs4263839応答対立遺伝子」とも呼ばれる）及びHLA-DRB1*04対立遺伝子群の両方は、一括して「PsA応答対立遺伝子」である。開示した方法、使用及びキットのいくつかの実施形態において、患者は、少なくとも1つのPsA応答対立遺伝子、例えば、少なくとも1つのrs4263839応答対立遺伝子及び/又はHLA-DRB1*04対立遺伝子群における少なくとも1つの対立遺伝子を有する。

10

【0065】

当業者により認識されるように、特定のSNPを含む核酸試料は、相補的二本鎖分子であり得、したがって、センス鎖上の特定の部位への言及は、相補的アンチセンス鎖上の対応する部位にも当てはまる。同様に、染色体の1つの鎖の両コピー上のSNPについて得られる特定の遺伝子型への言及は、他の鎖の両コピー上の同じSNPについて得られる相補的遺伝子型と同等である。したがって、例えば、TNFSF15遺伝子のコーディング鎖上のrs4263839多型部位のG/A遺伝子型は、非コーディング鎖上の当多型部位のC/T遺伝子型と同等である。

【0066】

本明細書で用いているように、「候補PsA応答マーカー」という語句は、IL-17アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大（又は低減）を有する患者を層別化するのに用いることができる、表2に示す多型部位及び対立遺伝子を指す。表2における候補PsA応答マーカーは、単独で又は開示したPsA非応答対立遺伝子及びPsA応答対立遺伝子と組み合わせて用いて、IL-17結合性分子、例えば、セクキヌマブに対するPsA患者の反応を予測することができることは理解されよう。いくつかの実施形態において、患者からの生物学的試料を、PsA非応答対立遺伝子及び/又はPsA応答対立遺伝子並びに場合によって、候補PsA応答マーカーの存在についてアッセイする。

20

【0067】

【表 2】

| 変異体 | 対象の遺伝子 | 対立遺伝子 (主/副) | 多型性位置 |
|------------|---------------|----------------|--------|
| HLA-C*0602 | HLA-C | - | - |
| rs20541 | IL13 | A/C/G/T | 非同義 |
| rs1974226 | IL17A | G/A | 3' UTR |
| rs11209026 | IL23R | G/A | 非同義 |
| rs2082412 | IL12B | A/G | 下流 |
| rs17728338 | TNIP1 | A/G | 上流 |
| rs610604 | TNFAIP3 | A/C | イントロン |
| rs2066808 | STAT2/IL23A | C/T | イントロン |
| rs2201841 | IL23R | T/C | イントロン |
| rs495337 | SPATA2/ZNF313 | C/T | 同義 |
| rs4085613 | LCE3A/LCE3D | A/C/G/T | 下流 |
| rs10484554 | HLA-C/HLA-B | C/T | 上流 |
| rs7747909 | IL17A | A/G | 3' UTR |
| rs30187 | ERAP1 | C/T | 非同義 |
| rs27434 | ERAP1 | G/A | 同義 |
| rs27524 | ERAP1 | A/G | イントロン |
| rs33980500 | TRAF3IP2 | C/T | 非同義 |
| rs12188300 | IL12B | rs12188300 | 上流 |

表2:候補PsA応答マーカーの遺伝子、対立遺伝子及び位置情報を示す。

【0068】

本明細書で用いているように、「ゲノム配列」は、ゲノムに存在するDNA配列を指し、対立遺伝子内の領域、対立遺伝子自体、又は対象の対立遺伝子を含む染色体のより大きいDNA配列を含む。

【0069】

PsA非応答対立遺伝子、候補PsA応答マーカー及びPsA応答対立遺伝子の産物は、核酸産物及びポリペプチド産物を含む。「ポリペプチド産物」は、PsA非応答対立遺伝子又はPsA応答対立遺伝子及びその断片によりコードされるポリペプチドを指す。「核酸産物」は、PsA非応答対立遺伝子又はPsA応答対立遺伝子及びその断片のDNA（例えば、ゲノム、cDNA等）又はRNA（例えば、mRNA前駆体、mRNA、マイクロRNA等）産物を指す。

【0070】

「等価（equivalent）遺伝子マーカー」は、対象の対立遺伝子と相関している遺伝子マーカーを指し、例えば、連鎖不平衡（LD）を示す又は対象の対立遺伝子との遺伝連鎖の状態にある。等価遺伝子マーカーは、患者からの生物学的試料をPsA非応答対立遺伝子及び/又はPsA応答対立遺伝子それ自体について直接インターロゲートする（interrogating）のではなく、患者がPsA非応答対立遺伝子及び/又はPsA応答対立遺伝子を有するかどうかを判断するために用いることができる。特定のSNPのLDを決定する助けとなる様々なプログラム、例えば、HaploBlock（bioinformatics.technion.ac.il/haploblock/において入手できる）、HapMap、WGA Viewerが存在する。rs4263839に関連するLDに関する情報は、Zucchelliら（2011年）Gut、60巻（12号）、1671～1頁に見いだすことができる。HLA-DQB1*04対立遺伝子群における対立遺伝子は、例えば、SNP（一塩基多型）、マイクロサテライトマーカー、他のHLA対立遺伝子（例えば、HLA-DQB1対立遺伝

10

20

30

40

50

子)又は他の種類の遺伝子多型であり得る、HLA-DRB*04対立遺伝子の等価遺伝子マーカーを検出することによっても決定することができる。例えば、HLA-DRB1*04対立遺伝子自体でなく、HLA-DRB1*04対立遺伝子と同じハプロタイプ上の遺伝子マーカーの存在は、IL-17結合性分子による治療に反応する患者の可能性を示すものであり得る。HLAクラスII領域内の組換え及び連鎖不平衡の考察は、Begovichら(1992年) J. Immunology、148巻、249~58頁に提供されている。

【0071】

「プローブ」という用語は、他の物質、例えば、P s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子に関連する物質を特異的に検出するのに有用である物質の組成物を指す。プローブは、P s A非応答対立遺伝子若しくはP s A応答対立遺伝子のゲノム配列と特異的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチド(コンジュゲートオリゴヌクレオチドを含む)、又はP s A非応答対立遺伝子若しくはP s A応答対立遺伝子の核酸産物(例えば、ゲノムDNA若しくはmRNA)であり得る。コンジュゲートオリゴヌクレオチドは、発色団又は受容体分子(例えば、抗原に特異的な抗体)に高度に特異的である配位子(例えば、抗原)を含む分子に共有結合したオリゴヌクレオチドを指す。プローブは、P s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子内の特定の領域を増幅するための、例えば、PCRプライマー並びに他のプライマーでもあり得る。さらに、プローブは、これらの対立遺伝子のポリペプチド産物に特異的に結合する抗体であり得る。さらに、プローブは、P s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子の等価遺伝子マーカーを検出する(例えば、結合する又はハイブリダイズする)ことができる物質の組成物であり得る。好ましい実施形態において、プローブは、核酸配列(好ましくはゲノムDNA)と特異的にハイブリダイズする又は対象の対立遺伝子のポリペプチド配列に特異的に結合する。

【0072】

「特異的にハイブリダイズする」という語句は、緊縮ハイブリダイゼーション条件下のハイブリダイゼーションを指すために用いられる。緊縮条件は、当業者に公知であり、Current Protocols in Molecular Biology、John Wiley & Sons、N.Y.(1989年)、6.3.1~6.3.6に見いだすことができる。水性及び非水性法が当参考文献に記載されており、いずれも用いることができる。緊縮ハイブリダイゼーション条件の1つの例は、約45 °Cでの6X塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム(SSC)中のハイブリダイゼーションとそれに続く50 °Cでの0.2xSSC、0.1%SDSによる少なくとも1回の洗浄である。緊縮ハイブリダイゼーション条件の第2の例は、約45 °Cでの6xSSC中のハイブリダイゼーションとそれに続く55 °Cでの0.2xSSC、0.1%SDSによる少なくとも1回の洗浄である。緊縮ハイブリダイゼーション条件の他の例は、約45 °Cでの6xSSC中のハイブリダイゼーションとそれに続く60 °Cでの0.2xSSC、0.1%SDSによる少なくとも1回の洗浄である。緊縮ハイブリダイゼーション条件のさらなる例は、約45 °Cでの6xSSC中のハイブリダイゼーションとそれに続く65 °Cでの0.2xSSC、0.1%SDSによる少なくとも1回の洗浄である。高緊縮条件は、65 °Cでの0.5Mリン酸ナトリウム、7%SDS中のハイブリダイゼーションとそれに続く65 °Cでの0.2xSSC、0.1%SDSによる少なくとも1回の洗浄である。

【0073】

「核酸の領域」という語句は、核酸のより大きい配列内のより小さい配列を示すために用いられる。例えば、遺伝子は、染色体の領域であり、エクソンは、遺伝子の領域であるなどである。

【0074】

ポリペプチドとの関連における「特異的に結合する」という用語は、プローブが、望ましくないポリペプチドにランダムに結合するのではなく、所定のポリペプチド標的(例えば、P s A非応答対立遺伝子のポリペプチド産物)に結合することを言うために用いられる。しかし、交差反応性が所定のポリペプチド標的の存在又は非存在の有用な尺度をもたらすプローブの能力を妨げない限り、「特異的に結合する」は、望ましくないポリペプチドとのある程度の交差反応性を排除しない。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 5 】

「能力がある」という用語は、所定の結果を達成するための能力、例えば、特定の物質の存在を検出する能力があるプローブは、特定の物質を検出するために当プローブを用いることができることを言うために用いられる。

【 0 0 7 6 】

「オリゴヌクレオチド」は、ヌクレオチドの短い配列、例えば、2～100塩基を指す。

【 0 0 7 7 】

「生物学的試料」という用語は、本明細書で用いているように、同定、診断、予測又はモニタリングの目的のために用いることができる、患者からの試料を指す。好ましい試料は、滑液、血液、血液由来産物（パフィーコート、血清及び血漿）、リンパ、尿、涙液、唾液、毛球細胞、脳脊髄液、頬スワブ、糞便、滑液、滑膜細胞、痰又は組織試料を含む。さらに、当業者は、一部の試料は、分画又は精製処置、例えば、全血からのDNAの単離の後により容易に分析されることを十分に理解するであろう。

【 0 0 7 8 】

「PsAの治療を以前に受けた」及び「以前のPsA治療を受けた」などの語句は、例えば、抗PsA薬を用いたPsA療法を以前に受けた患者を言うために用いられ、例えば、患者が以前のPsA療法、抗PsA薬又は治療レジメンへの不成功例、不十分反応者又は不耐症である。そのような患者は、NSAID、DMARD（例えば、メトトレキサート（MTX））、コルチコステロイド及び/又はTNFアルファアンタゴニストなどの生物製剤による治療を以前に受けた患者を含む。「PsAの治療を以前に受けなかった」という語句は、PsA治療を以前に受けなかった患者を言うために用いられる。すなわち、患者は、「投薬を受けたことがない」。本明細書で用いているように、TNFアルファアンタゴニストによりPsAについて以前に治療されなかった患者は、「TNFアルファアンタゴニストの投薬を受けたことがない」と判断される。開示した方法及び使用のいくつかの実施形態において、患者は、以前のPsA治療を受けた。開示した方法及び使用のいくつかの実施形態において、患者は、TNFアルファアンタゴニストの投薬を受けたことがない。

【 0 0 7 9 】

本明細書で用いているように、「PsA薬」という語句は、PsA患者に対して一般的に処方される医薬品、例えば、NSAID（例えば、インドメタシン、ナプロキセン、スリンダック、ジクロフェナク、ジクロフェナク、アスピリン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、サルサレート、ジフニサル、ピロキシカム、エトドラク、メクロフェナメート、イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、トルメチン、サリチル酸コリンマグネシウム、COX-2阻害薬〔例えば、セレコキシブ〕）、TNFアルファアンタゴニスト（エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ）、DMARDs（例えば、スルファサラジン、メトトレキサート）、シクロスポリン、レチノイド及びコルチコステロイドを指す。開示した方法及び使用のいくつかの実施形態において、PsA患者の対立遺伝子状態は、臨床医が2つの代替療法のいずれか、すなわち、PsA患者をIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ）により治療すること、又は患者を異なるPsA薬（例えば、DMARD）により治療することを選択することを推進するものである。

【 0 0 8 0 】

以前のPsA療法の「不成功例」という用語は、（1）意味のある臨床的便益を有さない患者（有効性の一次欠如）、（2）測定可能且つ意味のある反応を有するが、反応がより良好である患者については、例えば、低PsA疾患活動性又はPsA寛解が達成されなかった（「不十分な反応」とも呼ばれる）患者、（3）初期の良好な反応の後に、悪化した（有効性の二次喪失）患者、及び（4）良好な反応を有するが、副作用（「不耐症」とも呼ばれる）のため中止した患者を指す。TNFアルファアンタゴニスト不十分反応（TNF-IR）又はTNFアルファアンタゴニストへの不耐症を示す患者は、TNF不成功

10

20

30

40

50

例とみなされる。MTX不十分反応(MTX-IR)又はTMXへの不耐症を示す患者は、MTX不成功例とみなされる。DMARD不十分反応(DMARD-IR)又はDMARDへの不耐症を示す患者は、DMARD不成功例とみなされる。NSAID不十分反応(NSAID-IR)又はNSAIDへの不耐症を示す患者は、NSAID不成功例とみなされる。開示した方法及び使用のいくつかの実施形態において、患者は、以前のPSA治療への不成功例、不十分反応者又は不耐症である。

【0081】

IL-17アンタゴニスト

様々な開示した医薬組成物、レジメン、工程、使用、方法及びキットがIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17受容体抗体又はその抗原結合断片)を利用する。

10

【0082】

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)は、超可変領域CDR1、CDR2及びCDR3を含む少なくとも1つの免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(V_H)を含み、前記CDR1は、アミノ酸配列配列番号1を有し、前記CDR2は、アミノ酸配列配列番号2を有し、前記CDR3は、アミノ酸配列配列番号3を有する。

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)は、超可変領域CDR1'、CDR2'及びCDR3'を含む少なくとも1つの免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン(V_L)を含み、前記CDR1'は、アミノ酸配列配列番号4を有し、前記CDR2'は、アミノ酸配列配列番号5を有し、前記CDR3'は、アミノ酸配列配列番号6を有する。1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)は、超可変領域CDR1-x、CDR2-x及びCDR3-xを含む少なくとも1つの免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(V_H)を含み、前記CDR1-xは、アミノ酸配列配列番号11を有し、前記CDR2-xは、アミノ酸配列配列番号12を有し、前記CDR3-xは、アミノ酸配列配列番号13を有する。

20

【0083】

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)は、少なくとも1つの免疫グロブリン V_H ドメイン及び少なくとも1つの免疫グロブリン V_L ドメインを含み、a)免疫グロブリン V_H ドメインは、(例えば、順に)i)超可変領域CDR1、CDR2及びCDR3(前記CDR1は、アミノ酸配列配列番号1を有し、前記CDR2は、アミノ酸配列配列番号2を有し、前記CDR3は、アミノ酸配列配列番号3を有する)又はii)超可変領域CDR1-x、CDR2-x及びCDR3-x(前記CDR1-xは、アミノ酸配列配列番号11を有し、前記CDR2-xは、アミノ酸配列配列番号12を有し、前記CDR3-xは、アミノ酸配列配列番号13を有する)を含み、b)免疫グロブリン V_L ドメインは、(例えば、順に)超可変領域CDR1'、CDR2'及びCDR3'(前記CDR1'は、アミノ酸配列配列番号4を有し、前記CDR2'は、アミノ酸配列配列番号5を有し、前記CDR3'は、アミノ酸配列配列番号6を有する)を含む。

30

40

【0084】

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)は、以下を含む。a)配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(V_H)、b)配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン(V_L)、c)配列番号8として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_H ドメイン及び配列番号10として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_L ドメ

50

イン、d) 配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV_Hドメイン、e) 配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV_Lドメイン、f) 配列番号11、配列番号12及び配列番号13として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV_Hドメイン、g) 配列番号1、配列番号2及び配列番号3として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV_Hドメイン並びに配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV_Lドメイン、又はh) 配列番号11、配列番号12及び配列番号13として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV_Hドメイン並びに配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される超可変領域を含む免疫グロブリンV_Lドメイン。

【0085】

参照を容易にするために、Kabat定義に基づく、X線解析により測定した、またChothia及び共同研究者のアプローチを用いたセクキヌマブモノクローナル抗体の超可変領域のアミノ酸配列を下の表3に示す。

【0086】

【表3】

| | | |
|--------|---------|--|
| 軽鎖 | | |
| CDR1' | Kabat | R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (配列番号4) |
| | Chothia | R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (配列番号4) |
| CDR2' | Kabat | G-A-S-S-R-A-T (配列番号5) |
| | Chothia | G-A-S-S-R-A-T (配列番号5) |
| CDR3' | Kabat | Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (配列番号6) |
| | Chothia | Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (配列番号6) |
| 重鎖 | | |
| CDR1 | Kabat | N-Y-W-M-N (配列番号1) |
| CDR1-x | Chothia | G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N (配列番号11) |
| CDR2 | Kabat | A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G (配列番号2) |
| CDR2-x | Chothia | A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (配列番号12) |
| CDR3 | Kabat | D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L (配列番号3) |
| CDR3-x | Chothia | C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G (配列番号13) |

表3:セクキヌマブモノクローナル抗体の超可変領域のアミノ酸配列。

【0087】

好ましい実施形態において、定常領域ドメインも好ましくは、例えば、「Sequences of Proteins of Immunological Interest」、Kabat E.A.ら、US Department of Health and Human Services、Public Health Service、National Institute of Healthに記載されている適切なヒト定常領域ドメインを含む。セクキヌマブのV_LをコードするDNAを配列番号9に示す。セクキヌマブのV_HをコードするDNAを配列番号7に示す。

【0088】

いくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)は、配列番号10の3つのCDRを含む。他の実施形態において、IL-17アンタゴニストは、配列番号8の3つのCDRを含む。他の実施形態において、IL-17アンタゴニストは、配列番号10の3つのCDR及び配列番号8の3つのCDRを含む。Chothia及びKabat定義の両方に従う配列番号8及び配列番号10のCDRは、表3に見いだすことができる。

【0089】

いくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性

10

20

30

40

50

分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、配列番号15の軽鎖を含む。他の実施形態において、IL-17アンタゴニストは、配列番号17の重鎖を含む。他の実施形態において、IL-17アンタゴニストは、配列番号15の軽鎖及び配列番号17の重ドメインを含む。いくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニストは、配列番号15の3つのCDRを含む。他の実施形態において、IL-17アンタゴニストは、配列番号17の3つのCDRを含む。他の実施形態において、IL-17アンタゴニストは、配列番号15の3つのCDR及び配列番号17の3つのCDRを含む。Chothia及びKabat定義の両方に従う配列番号15及び配列番号17のCDRは、表3に見いだすことができる。セクキヌマブの軽鎖をコードするDNAを配列番号14として示す。セクキヌマブの重鎖をコードするDNAを配列番号16として示す。

10

【0090】

超可変領域は、好ましくはヒト由来のものであるが、あらゆる種類のフレームワーク領域と会合させることができる。適切なフレームワーク領域は、Kabat E.A.ら、前出に記載されている。好ましい重鎖フレームワークは、ヒト重鎖フレームワーク、例えば、セクキヌマブ抗体の重鎖フレームワークである。それは、順に、例えば、FR1（配列番号8のアミノ酸1～30）、FR2（配列番号8のアミノ酸36～49）、FR3（配列番号8のアミノ酸67～98）及びFR4（配列番号8のアミノ酸117～127）領域からなる。X線解析によるセクキヌマブの確定超可変領域を考慮に入れると、他の好ましい重鎖フレームワークは、順に、FR1-x（配列番号8のアミノ酸1～25）、FR2-x（配列番号8のアミノ酸36～49）、FR3-x（配列番号8のアミノ酸61～95）及びFR4（配列番号8のアミノ酸119～127）領域からなる。同様に、軽鎖フレームワークは、順に、FR1'（配列番号10のアミノ酸1～23）、FR2'（配列番号10のアミノ酸36～50）、FR3'（配列番号10のアミノ酸58～89）及びFR4'（配列番号10のアミノ酸99～109）領域からなる。

20

【0091】

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、少なくともa)順に超可変領域CDR1、CDR2及びCDR3を含む可変ドメイン並びにヒト重鎖の定常部又はその断片を含む免疫グロブリン重鎖又はその断片（前記CDR1は、アミノ酸配列配列番号1を有し、前記CDR2は、アミノ酸配列配列番号2を有し、前記CDR3は、アミノ酸配列配列番号3を有する）、並びにb)順に超可変領域CDR1'、CDR2'及びCDR3'を含む可変ドメイン並びにヒト軽鎖の定常部又はその断片を含む免疫グロブリン軽鎖又はその断片（前記CDR1'は、アミノ酸配列配列番号4を有し、前記CDR2'は、アミノ酸配列配列番号5を有し、前記CDR3'は、アミノ酸配列配列番号6を有する）を含むヒトIL-17抗体から選択される。

30

【0092】

1つの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）は、a)順に超可変領域CDR1、CDR2及びCDR3を含む第1のドメイン（前記CDR1は、アミノ酸配列配列番号1を有し、前記CDR2は、アミノ酸配列配列番号2を有し、前記CDR3は、アミノ酸配列配列番号3を有する）、並びにb)超可変領域CDR1'、CDR2'及びCDR3'を含む第2のドメイン（前記CDR1'は、アミノ酸配列配列番号4を有し、前記CDR2'は、アミノ酸配列配列番号5を有し、前記CDR3'は、アミノ酸配列配列番号6を有する）、並びにc)第1のドメインのN末端及び第2のドメインのC末端又は第1のドメインのC末端及び第2のドメインのN末端に結合しているペプチドリンカーを含む抗原結合部位を含む単鎖結合性分子から選択される。

40

【0093】

或いは、開示した方法に用いるIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片）は、配列により本明細書に示した

50

IL-17 結合性分子の誘導体（例えば、セクキヌマブのペグ化異形）を含み得る。或いは、開示した方法に用いる IL-17 アンタゴニスト、例えば、IL-17 結合性分子（例えば、IL-17 抗体又はその抗原結合断片）の V_H 又は V_L ドメインは、本明細書に示した V_H 又は V_L ドメイン（例えば、配列番号 8 及び 10 に示すもの）と実質的に同じである V_H 又は V_L ドメインを有し得る。本明細書で開示したヒト IL-17 抗体は、配列番号 17 として示されているものと実質的に同じである重鎖及び / 又は配列番号 15 として示されているものと実質的に同じである軽鎖を含み得る。本明細書で開示したヒト IL-17 抗体は、配列番号 17 を含む重鎖及び配列番号 15 を含む軽鎖を含み得る。本明細書で開示したヒト IL-17 抗体は、a) 配列番号 8 に示されているものと実質的に同じアミノ酸配列を有する可変ドメイン及びヒト重鎖の定常部を含む 1 つの重鎖並びに b) 配列番号 10 に示されているものと実質的に同じアミノ酸配列を有する可変ドメイン及びヒト軽鎖の定常部を含む 1 つの軽鎖を含み得る。或いは、開示した方法に用いる IL-17 アンタゴニスト、例えば、IL-17 結合性分子（例えば、IL-17 抗体又はその抗原結合断片）は、本明細書に示した参照 IL-17 結合性分子のアミノ酸配列変異体であり得る。誘導体及び変異体のそのようなすべての場合において、IL-17 アンタゴニストは、前記分子の約 50 nM 以下、約 20 nM 以下、約 10 nM 以下、約 5 nM 以下、約 2 nM 以下、又はより好ましくは約 1 nM 以下の濃度で約 1 nM (= 30 ng/ml) のヒト IL-17 の活性を 50% 阻害する能力があり、前記阻害活性は、ヒト皮膚線維芽細胞における hu-IL-17 により誘導される IL-6 の産生に関して測定される。

10

【0094】

20

IL-17 のその受容体への結合の阻害は、国際公開第 2006/013107 号に記載されているようなアッセイを含む様々なアッセイで好都合に試験することができる。「同程度に」という用語は、参照及び誘導体分子が、本明細書で参照したアッセイ（国際公開第 2006/013107 号の実施例 1 参照）の 1 つにおいて、統計的根拠に基づいて本質的に同じ IL-17 阻害活性を示すことを意味する。例えば、本明細書で開示した IL-17 結合性分子は、国際公開第 2006/013107 号の実施例 1 に記載されているようにアッセイしたとき、対応する参照分子の IC_{50} と好ましくは実質的に同じ、その約 10 nM、より好ましくは約 9、8、7、6、5、4、3、2 又は約 1 nM 以下であるヒト皮膚線維芽細胞におけるヒト IL-17 により誘導される IL-6 の産生に対するヒト IL-17 の阻害に関する IC_{50} s を一般的に有する。或いは、用いるアッセイは

30

【0095】

本開示は、CDR1、CDR2、CDR3、CDR1-x、CDR2-x、CDR3-x、CDR1'、CDR2' 若しくは CDR3' 又はフレームワークのアミノ酸残基の 1 つ又は複数、一般的に少数（例えば 1~4）のものが、対応する DNA 配列の例えば、突然変異、例えば、部位特異的突然変異誘発により変化している IL-17 アンタゴニスト、例えば、IL-17 結合性分子（例えば、IL-17 抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）も含む。本開示は、そのような変化した IL-17 アンタゴニストをコードする DNA 配列を含む。特に、本開示は、CDR1' 又は CDR2' の 1 つ又は複数の残基が配列番号 4（CDR1' について）及び配列番号 5（CDR2' について）に示されている残基から変化した IL-17 結合性分子を含む。

40

【0096】

本開示はまた、ヒト IL-17 に対する結合特異性を有する IL-17 アンタゴニスト、例えば、IL-17 結合性分子（例えば、IL-17 抗体又はその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）、特に IL-17 のその受容体への結合を阻害することができる IL-17 抗体及び前記分子の約 50 nM 以下、約 20 nM 以下、約 10 nM 以下、約 5 nM 以下、約 2 nM 以下又はより好ましくは約 1 nM 以下の濃度で 1 nM (= 30 ng/ml) ヒト IL-17 の活性を 50% 阻害することができる IL-17 抗体（前記阻害活性は

50

、ヒト皮膚線維芽細胞における $h u - I L - 17$ により誘導される $I L - 6$ の産生に基づいて測定する)を含む。

【0097】

いくつかの実施形態において、 $I L - 17$ アンタゴニスト、例えば、 $I L - 17$ 抗体、例えば、セクキヌマブは、 $L e u 74$ 、 $T y r 85$ 、 $H i s 86$ 、 $M e t 87$ 、 $A s n 88$ 、 $V a l 124$ 、 $T h r 125$ 、 $P r o 126$ 、 $I l e 127$ 、 $V a l 128$ 、 $H i s 129$ を含む成熟ヒト $I L - 17$ のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、 $I L - 17$ 抗体、例えば、セクキヌマブは、 $T y r 43$ 、 $T y r 44$ 、 $A r g 46$ 、 $A l a 79$ 、 $A s p 80$ を含む成熟ヒト $I L - 17$ のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、 $I L - 17$ 抗体、例えば、セクキヌマブは、2つの成熟ヒト $I L - 17$ 鎖を有する $I L - 17$ ホモ二量体のエピトープに結合し、前記エピトープは、1つの鎖上の $L e u 74$ 、 $T y r 85$ 、 $H i s 86$ 、 $M e t 87$ 、 $A s n 88$ 、 $V a l 124$ 、 $T h r 125$ 、 $P r o 126$ 、 $I l e 127$ 、 $V a l 128$ 、 $H i s 129$ 及び他の鎖上の $T y r 43$ 、 $T y r 44$ 、 $A r g 46$ 、 $A l a 79$ 、 $A s p 80$ を含む。これらのエピトープを定義するのに用いた残基番号付けスキームは、1つが成熟タンパク質の最初のアミノ酸である残基(すなわち、23アミノ酸N末端シグナルペプチドを欠き、グリシンから始まる $I L - 17 A$)に基づいている。未熟 $I L - 17 A$ の配列は、*Swiss-Prot* エントリー $Q 16552$ に示されている。いくつかの実施形態において、 $I L - 17$ 抗体は、約 $100 \sim 200 \text{ pM}$ の K_D を有する。いくつかの実施形態において、 $I L - 17$ 抗体は、約 0.67 nM ヒト $I L - 17 A$ の生物活性のインビトロ中和に関して約 0.4 nM の $I C_{50}$ を有する。いくつかの実施形態において、皮下(*s.c.*)投与された $I L - 17$ 抗体の絶対的生物学的利用能は、約 $60 \sim 80\%$ の範囲、例えば約 76% を有する。いくつかの実施形態において、 $I L - 17$ アンタゴニスト、例えば、 $I L - 17$ 結合性分子(例えば、セクキヌマブなどの $I L - 17$ 抗体)又は $I L - 17$ 受容体結合性分子(例えば、 $I L - 17$ 受容体抗体)は、約4週間(例えば、約 $23 \sim 35$ 日、約 $23 \sim 30$ 日、例えば、約 30 日)の消失半減期を有する。いくつかの実施形態において、 $I L - 17$ アンタゴニスト、例えば、 $I L - 17$ 結合性分子(例えば、セクキヌマブなどの $I L - 17$ 抗体)又は $I L - 17$ 受容体結合性分子(例えば、 $I L - 17$ 受容体抗体)は、約 $7 \sim 8$ 日の T_{max} を有する。

10

20

30

【0098】

開示した方法、使用、キット等に用いる特に好ましい $I L - 17$ アンタゴニスト、例えば、 $I L - 17$ 結合性分子(例えば、 $I L - 17$ 抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又は $I L - 17$ 受容体結合性分子(例えば、 $I L - 17$ 抗体若しくはその抗原結合断片)は、ヒト抗体、特に国際公開第 $2006/013107$ 号の実施例1及び2に記載されているセクキヌマブである。セクキヌマブは、免疫媒介炎症性状態の治療の臨床試験に現在供されている $I g G 1$ / カッパイソ型の組換え高親和性完全ヒトモノクローナル抗ヒトインターロイキン $17 A$ ($I L - 17 A$ 、 $I L - 17$) 抗体である。セクキヌマブ(例えば、国際公開第 $2006/013107$ 号及び国際公開第 $2007/117749$ 号参照)は、 $I L - 17$ に対する非常に高い親和性、すなわち、約 $100 \sim 200 \text{ pM}$ の K_D 及び約 0.4 nM の約 0.67 nM ヒト $I L - 17 A$ の生物学的活性の *in vitro* 中和の $I C_{50}$ を有する。したがって、セクキヌマブは、約 $1:1$ のモル比で抗原を阻害する。この高い結合親和性のため、セクキヌマブが治療応用に特に適する抗体となっている。さらに、セクキヌマブが、 $P s A$ のような生涯にわたる慢性障害を治療する場合の特別に優れた特性である、投与の間に長い期間をおくことが可能である、非常に長い、すなわち約4週間の半減期を有することが確認された。

40

【0099】

開示した方法、キット及び使用に用いる他の好ましい $I L - 17$ 抗体は、米国特許第 $8,057,794$ 号、第 $8,003,099$ 号、第 $8,110,191$ 号及び第 $7,838,638$ 号並びに米国特許出願公開第 20120034656 号及び第 20110027290 号に示されているものである。

50

【0100】

診断方法及び伝達できる形の情報を提示する方法

開示する方法は、P s Aの治療、予防又は改善に、並びにI L - 17アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブによる治療に対するP s A患者の反応の可能性の予測に有用である。これらの方法は、とりわけ、患者からの試料中のP s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子の存在（又は非存在）を有するかどうかを判定することを用いる。

【0101】

患者からの生物学的試料は、適用できる従来的手段、例えば、ウエスタンブロット、免疫組織化学、ノーザンブロット、E L I S A、質量分析（例えば、S E L D I - T O F、L C、ナノL C、U V - M A L D I）、免疫枯渇等によりP s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子（及び/又は候補P s A応答マーカー）の存在又は非存在についてアッセイすることができる。本発明は、患者からの生物学的試料におけるP s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子（及び/又は候補P s A応答マーカー）の存在又は非存在を評価するために用いられるアッセイの種類によって限定されない。実際、患者の遺伝子型状態又は患者からの生物学的試料におけるm R N A若しくはタンパク質（適用できる場合）のレベルを測定するために用いることができるあらゆる周知のアッセイを本発明の目的のために用いることができる。

【0102】

本発明はまた、生物学的試料の源によって限定されない。その理由は、多くの生物学的試料、例えば、血液、滑液、パフィーコート、血清、血漿、リンパ、糞便、尿、涙液、唾液、脳脊髄液、頬スワブ、痰又は組織を用いて、P s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子（及び/又は候補P s A応答マーカー）の存在又は非存在を確認することができるからである。本発明はまた、P s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子（及び/又は候補P s A応答マーカー）の存在又は非存在を確認するために用いる生物学的試料内の源によって限定されない。P s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子を検出するために生物学的試料から得られるゲノムD N Aをアッセイすることができること、或いは生物学的試料から得られるP s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子の産物、例えば、核酸産物（例えば、D N A、m R N A前駆体、m R N A、マイクロR N A等）及びポリペプチド産物（例えば、発現タンパク質）をアッセイすることができることが認識されよう。

【0103】

以前に述べたように、我々は、1) T R A F 3 I P 2に関連付けられる、少なくとも1つのr s 2 4 0 9 9 3「T」対立遺伝子を運ぶP s A患者は、少なくとも1つのr s 2 4 0 9 9 3「T」対立遺伝子を運ばないP s A患者と比べて反応の低減を示し、2) 少なくとも1つのH L A - D R B 1 * 0 4対立遺伝子を運ぶP s A患者は、少なくとも1つのH L A - D R B 1 * 0 4対立遺伝子を運ばないP s A患者と比べてセクキヌマブに対する改善された反応を示し、且つ3) 少なくとも1つのT N F S F 1 5 r s 4 2 6 3 8 3 9「A」対立遺伝子を運ぶP s A患者は、少なくとも1つのr s 4 2 6 3 8 3 9「A」対立遺伝子を運ばないP s A患者と比べてセクキヌマブに対する改善された反応を示すことを確認した。患者の対立遺伝子状態を例えば、m R N A前駆体又はゲノムD N Aをインターロゲートすることによって判断することができるように、r s 2 4 0 9 9 3 S N P及びr s 4 2 6 3 8 3 9 S N Pの両方がイントロンに見いだされる。しかし、H L A - D R B 1 * 0 4対立遺伝子の存在又は非存在は、ゲノムD N A、R N A及び/又は血清学的タンパク質をアッセイすることにより判断することができる。したがって、当業者は、P s A非応答対立遺伝子若しくはP s A応答対立遺伝子の核酸産物（例えば、D N A又はR N A）、P s A応答対立遺伝子のポリペプチド産物（H L A - D R B 1 * 0 4対立遺伝子の場合）又はP s A非応答対立遺伝子若しくはP s A応答対立遺伝子の等価遺伝子マーカーをアッセイすることによって対象がP s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子（又は候補P s A応答マーカー）を有するかどうかを確認することができることを理解する。好ましい実施形態において、対象がP s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子を有する

10

20

30

40

50

かどうかを判断するために P s A 非応答対立遺伝子又は P s A 応答対立遺伝子のゲノム配列を解析する。

【0104】

P s A 非応答対立遺伝子又は P s A 応答対立遺伝子（又は候補 P s A 応答マーカ）の存在又は非存在は、当技術分野で一般的に用いられている様々な遺伝子型同定技術のいずれかにより検出することができる。一般的に、そのような遺伝子型同定技術は、対象の多型部位（例えば、SNP）を含む又はそれに隣接する領域に相補的である1つ又は複数のオリゴヌクレオチドを用いる。対象の特定の多型部位の遺伝子型を同定するために用いられるオリゴヌクレオチドの配列は、コンテキスト配列又は参照配列に基づいて一般的にデザインされる。

10

【0105】

P s A 非応答対立遺伝子又は P s A 応答対立遺伝子（又は候補 P s A 応答マーカ）の存在又は非存在を確認するための多くの方法及び装置が当業者に周知である。SNPの検出のためのDNA（ゲノム及びcDNA）は、当技術分野で周知の方法、例えば、フェノール/クロロホルム抽出、Gent AS Systems（Qiagen、CA）製のPUREGENE DNA（登録商標）精製システムにより生物学的試料から調製することができる。DNA配列の検出は、当該領域内のセンス又はアンチセンス鎖に位置するヌクレオチド（単数又は複数）を検査することを含み得る。患者におけるP s A 非応答対立遺伝子の存在又は非存在は、配列特異的プローブ、例えば、Taqman、Beacons、Scorpionsからの加水分解プローブ、或いはP s A 非応答対立遺伝子又はP s A 応答対立遺伝子（又は候補 P s A 応答マーカ）を検出するハイブリダイゼーションプローブを用いてPCRから得られるDNA（ゲノム又はcDNA）から検出することができる。SNPの検出のために、対象の対立遺伝子のゲノムDNAに、又は場合によって、対象のRNAに特異的にハイブリダイズするように、配列特異的プローブをデザインすることができる。例えば、rs4263839用の配列特異的プライマー及びプローブは、Zucchelliら(2011年) Gut、60巻、1671~77頁に見いだすことができる。SNP用の他のプライマー及びプローブは、www.ncbi.nlm.nih.gov/snpにおいて利用可能なNCBI SNPデータベースに見いだされるコンテキスト配列に基づいてデザインすることができる。これらのプローブは、直接検出のために標識するか、又はプローブに特異的に結合する第2の検出可能な分子により接触させることができる。PCR産物もDNA結合物質により検出することができる。前記PCR産物は、当技術分野で利用可能なDNA配列決定法によりその後配列決定することができる。或いは、対立遺伝子の存在又は非存在は、例えば、サンガー法に基づく配列決定法、ピロシーケンス又は次世代配列決定法（Shendure J.及びJi, H., Nature Biotechnology(1998年)、26巻、10号、1135~1145頁）などであるが、これらに限定されない配列決定法を用いた配列決定により検出することができる。SNPの最適化対立遺伝子識別アッセイは、Applied Biosystems（Foster City、California、USA）から購入することができる。

20

30

【0106】

特定のSNPをインターロゲートするために、例えば、動的対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション（DASH）遺伝子型同定、分子ビーコンによるSNP検出（Abravaya K.ら(2003年) Clin Chem Lab Med., 41巻、468~474頁）、Luminex xMAP技術、Illumina Golden Gate技術及び市販の高密度オリゴヌクレオチドSNPアレイ（例えば、Affymetrix Human SNP5.0 GeneChip（500,000のヒトSNPにわたり遺伝子型同定することができるゲノムワイドアッセイを行う）、Illumina製のBeadChipキット、例えば、Human660W-Quad及びHuman1.2M-Duo）などのハイブリダイゼーションに基づく方法；制限断片長多型（RFLP）、PCRに基づく方法（例えば、Tetra-primar ARMS-PCR）、Invaderアッセイ（Olivier M.(2005年) Mutat Res., 573巻(1~2号)、103~10頁）、様々なプライマー伸長アッセイ（検出方式

40

50

、例えば、MALDI-TOF質量分析、電気泳動、プロッティング及びELISA様方法に組み込む)、Taqmanアッセイ及びオリゴヌクレオチドリガーゼアッセイなどの酵素に基づく方法;並びに他の増幅後法、例えば、一本鎖高次構造多型の解析(Costabileら(2006年)Hum. Mutat., 27巻(12号)、1163~73頁)、温度勾配ゲル電気泳動(TGGE)、変性高速液体クロマトグラフィー、高分解能溶融分析、DNAミスマッチ結合タンパク質アッセイ(例えば、サーマス・アクアチカス(Thermus aquaticus)からのMutSタンパク質は、異なる親和性を有する異なる一塩基ミスマッチに結合するので、6組のミスマッチのすべてを識別するためにキャピラリー電気泳動に用いることができる)、SNPlex(登録商標)(Applied Biosystemsから入手できる独占権下にあるSNP検出システム)、キャピラリー電気泳動、質量分析並びに様々な配列決定法、例えば、ピロシーケンス及び次世代配列決定法等を含む、様々な周知の技術を適用することができる。SNP遺伝子型同定のための市販のキットは、例えば、Fluidigm Dynamic Array(登録商標)IFC(Fluidigm)、TaqMan(登録商標)SNP遺伝子型同定アッセイ(Applied Biosystems)、MassARRAY(登録商標)iPLEX Gold(Sequenom)、Type-it Fast(登録商標)SNPプローブPCRキット(QuiaGen)等を含む。

10

【0107】

いくつかの実施形態において、患者における対立遺伝子又はSNPの存在又は非存在をハイブリダイゼーションアッセイを用いて検出する。ハイブリダイゼーションアッセイにおいて、遺伝子マーカーの存在又は非存在は、相補的核酸分子、例えば、オリゴヌクレオチドプローブにハイブリダイズする試料からの核酸の能力に基づいて判断される。様々なハイブリダイゼーションアッセイが利用可能である。一部において、対象の配列へのプローブのハイブリダイゼーションは、結合プローブを可視化することにより、例えば、ノーザン又はサザンアッセイにより直接的に検出される。これらのアッセイにおいて、DNA(サザン)又はRNA(ノーザン)が単離される。DNA又はRNAは、次に、ゲノムにおいてまれに開裂し、アッセイするマーカーの近くでは開裂しない一連の制限酵素を用いて開裂させる。次いで、DNA又はRNAを例えばアガロースゲル上で分離し、膜に転移させる。例えば、放射性ヌクレオチド又は結合剤(例えば、SYBR(登録商標)Green)を組み込むことによる、標識プローブ又は複数のプローブを低、中又は高緊縮条件下で膜と接触させる。非結合プローブを除去し、標識プローブを可視化することによって結合の存在を検出する。いくつかの実施形態において、アレイ、例えば、MassARRAYシステム(Sequenom、San Diego、California、USA)を用いて対象の遺伝子型を同定することができる。

20

30

【0108】

HLA対立遺伝子及び対立遺伝子群をアッセイし、検出し、測定し、同定し、且つ/又は決定する様々な方法が当技術分野で公知である。HLA型同定は、低、中又は高解像度で行うことができる。低解像度HLA型同定は、2桁レベルで報告される対立遺伝子(例えば、HLA-DRB1*04)を指す。中解像度HLA型同定は、患者が4桁レベルで型同定されたにもかかわらず、あるレベルの不明確さが存在する場合に起こる。そのような中解像度の型は、配列特異的PCR(SSP)に基づく型同定により得ることができ、この場合、最初の組のPCRプライマーを用いた試験により、特定の人がある可能な遺伝子型のリストが得られる(明確な型が得られる前に対立遺伝子特異的プライマー及び/又はクローニングのさらなる組合せを用いたさらなる試験並びにクローンの配列決定が必要であり得る)。しかし、HLA型同定の臨床及び/又は研究目的によって、さらなる実験室試験が高レベル(すなわち、4桁)の解像度を達成し得る。

40

【0109】

低解像度HLA型同定は、抗体に基づく血清学的試験により達成することができる。より高い解像度は、分子的(DNAに基づく方法)により達成できる。HLA型同定のそのような方法は、例えば、PCR及びその変形形態などのDNA増幅技術、直接配列決定法

50

、Luminex xMAP (登録商標) 技術と併用した配列特異的オリゴヌクレオチド (SSO) ハイブリダイゼーション、配列特異的プライマー (SSP) 型同定法、配列に基づく型同定法 (SBT) を含む。伝統的な遺伝子型同定法 (例えば、HLA 型同定に用いられる) も、SNP 遺伝子型同定に又は P s A 非応答対立遺伝子、P s A 応答対立遺伝子及び特定の候補 P s A 応答マーカーの同定に用いるために修正することができる。そのような伝統的な方法は、例えば、PCR 及びその変形形態などの DNA 増幅技術、直接配列決定法、Luminex xMAP (登録商標) 技術と併用した SSO ハイブリダイゼーション、SSP 型同定法及び SBT を含む。

【0110】

配列特異的オリゴヌクレオチド (SSO) 型同定法は、PCR 標的増幅、ビーズ上の固定化配列特異的オリゴヌクレオチドのパネルへの PCR 産物のハイブリダイゼーション、色形成によるプローブ結合増幅産物の検出とそれに続くデータ解析を用いる。当業者は、記載された配列特異的オリゴヌクレオチド (SSO) ハイブリダイゼーションは、One Lambda, Inc. (Canoga Park, CA) により供給されるような様々な市販のキット又は Luminex (登録商標) 技術 (Luminex, Corporation, TX) と併用した Lifecodes HLA Typing Kits (Tepnel Life Sciences Corp) を用いて実施することができることを理解するであろう。LABType (登録商標) SSO は、HLA 対立遺伝子を同定するための配列特異的オリゴヌクレオチド (SSO) プローブ及び色コード化マイクロスフェアを用いる逆 SSO (rSSO) DNA タイピング溶液である。標的 DNA をポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) により増幅し、次いでビードプローブアレイとハイブリダイズさせる。アッセイは、96 ウェル PCR プレートの 1 つのウェルで行われ、したがって、96 の試料を同時に処理することができる。

【0111】

配列特異的プライマー (SSP) 型同定法は、DNA に基づく HLA 型同定のために配列特異的プライマーを用いる PCR に基づく技術である。SSP 法は、標的配列と完全に一致した配列を有するプライマーのみが制御された PCR 条件下で増幅産物をもたらすという原理に基づいている。単一对立遺伝子又は対立遺伝子の群に特異的である標的配列を選択的に増幅するために、対立遺伝子配列特異的プライマー対をデザインする。PCR 産物は、アガロースゲル上で可視化することができる。すべての試料中に存在する非対立遺伝子配列と一致する対照プライマー対が、PCR 増幅の効率を確認するための内部 PCR 対照としての役割を果たす。当業者は、述べた配列特異的プライマー型同定法による低、中及び高解像度遺伝子型同定を Olerup SSP (商標) キット (Olerup, PA) 若しくは (Invitrogen) 又は Allset 及び ^TM Gold DQA1 低解像度 SSP (Invitrogen) などの様々な市販のキットを用いて実施することができることを理解するであろう。

【0112】

配列に基づく型同定法 (SBT) は、PCR 標的増幅とそれに続く PCR 産物の配列決定及びデータ解析に基づいている。

【0113】

場合によって、RNA、例えば、成熟 mRNA、RNA 前駆体を用いて対立遺伝子及び SNP の存在又は非存在を判断することもできる。所定の遺伝子から転写された mRNA の配列の解析は、ノーザンブロット解析、ヌクレアーゼ保護アッセイ (NPA)、in situ ハイブリダイゼーション、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)、RT-PCR ELISA、TaqMan を用いた定量的 RT-PCR (プローブを用いた定量的 RT-PCR) 及び SYBR グリーンを用いた定量的 RT-PCR を含むが、これらに限定されない当技術分野で公知の方法を用いて実施することができる。1 つの例において、mRNA レベルの検出は、単離 mRNA を、HLA-DRB1*04 対立遺伝子によりコードされる mRNA とハイブリダイズすることができるオリゴヌクレオチドと接触させることを含む。核酸プローブは、一般的に、例えば、全長 cDNA 又は長さが少なくと

10

20

30

40

50

も7、15、30、50若しくは100ヌクレオチドの、緊縮条件下でmRNAに特異的にハイブリダイズするのに十分なオリゴヌクレオチドのようなその一部であり得る。mRNAとプローブとのハイブリダイゼーションは、問題のマーカが発現していることを示すものである。1つの方式において、RNAを固体表面上に固定化し、例えば、単離RNAをアガロースゲル上に流し込むことによってプローブと接触させ、mRNAをゲルからニトロセルロースなどの膜に転移させる。増幅プライマーは、遺伝子(それぞれプラス及びマイナス鎖、逆も同様)の5'又は3'領域にアニールすることができ、間に短い領域を含む核酸分子の対であると定義される。一般的に、増幅プライマーは、長さが約10~30ヌクレオチドであり、長さが約50~200ヌクレオチドの領域の両側に隣接する。適切な条件下で、また適切な試薬により、そのようなプライマーは、プライマーが両側に隣接したヌクレオチド配列を含む核酸分子の増幅を可能にする。PCR産物は、ゲル電気泳動及びDNA特異的染色液による染色又は標識プローブへのハイブリダイゼーションを含むが、これらに限定されない適切な方法により検出することができる。

10

【0114】

1つの実施形態において、患者におけるHLA-DRB1*04対立遺伝子群の対立遺伝子の存在は、例えば、PCRに基づくアッセイ又は逆転写酵素PCR(RT-PCR)を用いてRNAレベルを測定することにより判断される。さらに他の態様において、競合誘型の標準化混合物を用いた定量的RT-PCRを用いることができる。

【0115】

いくつかの実施形態において、患者におけるHLA-DRB1*04対立遺伝子群の対立遺伝子の存在又は非存在は、HLA-DRB*04対立遺伝子のポリペプチド産物を分析することによって判断することができる。HLA-DRB1*04対立遺伝子のポリペプチド産物(HLA-DR4血清学的抗原)の検出は、免疫細胞化学染色、ELISA、フローサイトメトリ、ウエスタンブロット、分光光度法、HPLC及び質量分析を含むが、これらに限定されない当技術分野で公知の方法を用いて実施することができる。いくつかの実施形態において、血清学に基づくHLA型同定法は、抗原特異的血清を用いて患者のHLA型を判定する。

20

【0116】

試料中のHLA-DRB1*04対立遺伝子のポリペプチド産物を検出する1つの方法は、マーカータンパク質と特異的に相互作用する能力のある結合タンパク質であるプローブを用いるものである。好ましくは、標識抗体、その結合部分又は他の結合パートナーを用いることができる。抗体は、起源がモノクローナル若しくはポリクローナルであり得、又は生合成により製造することができる。結合パートナーは、天然に存在する分子であってもよく又は合成により製造することもできる。複合タンパク質の量は、当技術分野で記載された標準タンパク質検出方法を用いて測定される。免疫学的アッセイのデザイン、理論及びプロトコルの詳細なレビューは、Practical Immunology、Butt, W. R.編、Marcel Dekker、New York、1984年を含む当技術分野における多くの教科書に見いだすことができる。標識抗体によりタンパク質を検出するための様々なアッセイが利用可能である。直接標識は、抗体に結合させた、蛍光若しくは発光タグ、金属、染料、放射性核種などを含む。間接標識は、アルカリホスファターゼ、ペルオキシダーゼなどのような当技術分野で周知の様々な酵素を含む。1段階アッセイにおいて、HLA-DRB1*04対立遺伝子のポリペプチド産物は、存在する場合、固定化し、標識抗体とともにインキュベートする。標識抗体は、固定化標的分子に結合する。洗浄して非結合分子を除去した後、試料を標識についてアッセイする。

30

40

【0117】

タンパク質又はポリペプチドに対して特異的な固定化抗体の使用も本開示により企図される。抗体は、磁性又はクロマトグラフマトリックス粒子、アッセイ場所(マイクロタイターウエルなど)の表面、固体基質材料(プラスチック、ナイロン、紙など)の断片等などの様々な固体支持体上に固定化することができる。アッセイストリップは、アレイにおける抗体又は複数の抗体を固体担体上にコーティングすることによって調製することがで

50

きる。次いで、このストリップを試験試料中に浸し、洗浄及び検出ステップにより速やかに処理して、着色スポットなどの測定可能なシグナルを発生させることができる。

【0118】

2段階アッセイにおいて、HLA-DRB1*04対立遺伝子の固定化ポリペプチド産物を非標識抗体とともにインキュベートすることができる。非標識抗体複合体は、存在する場合、非標識抗体に対して特異的である第2の標識抗体に結合させる。試料を洗浄し、標識の存在についてアッセイする。抗体を標識するのに用いるマーカーの選択は、用途によって異なる。しかし、当業者であればマーカーの選択は容易に決定可能である。抗体は、放射性原子、酵素、発色団若しくは蛍光部分又は比色タグにより標識することができる。タギング標識の選択も所望の検出限界に依存する。酵素アッセイ(ELISA)は、一般的に、タグ付き酵素複合体(enzyme-tagged complex)と酵素基質との相互作用により形成される着色生成物の検出を可能にする。放射性原子のいくつかの例は、 ^{32}P 、 ^{125}I 、 ^3H 及び ^{14}P などである。酵素のいくつかの例は、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータ-ガラクトシダーゼ及びグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼなどである。発色団部分のいくつかの例は、フルオレセイン及びローダミンなどである。抗体は、当技術分野で公知の方法によりこれらの標識にコンジュゲートさせることができる。例えば、酵素及び発色団分子を、ジアルデヒド、カルボジイミド、ジマレイミド等などのカップリング剤により抗体にコンジュゲートさせることができる。或いは、コンジュゲーションは、配位子-受容体対により起こり得る。いくつかの適切な配位子-受容体対は、例えば、ビオチン-アビジン又は-ストレプトアビジン及び抗体-抗原などである。

10

20

【0119】

1つの態様において、本開示は、生物学的試料中のHLA-DRB1*04対立遺伝子のポリペプチド産物を検出するためのサンドイッチ技術の使用を予期する。該技術は、対象のタンパク質に結合する能力がある2つの抗体、例えば、固体担体上に固定化されたもの及び溶液中で遊離であるが、ある種の容易に検出できる化合物で標識されたものを必要とする。第2抗体に用いることができる化学標識の例は、放射性同位体、蛍光化合物、及び反応物又は酵素基質に曝露した場合に着色又は電気化学的に活性な生成物を生ずる酵素又は他の分子を含むが、これらに限定されない。HLA-DRB1*04対立遺伝子のポリペプチド産物を含む試料をこの系に入れた場合、ポリペプチド産物は、固定化抗体及び標識抗体の両方に結合する。その結果は、担体の表面上の「サンドイッチ」免疫複合体である。複合タンパク質は、非結合試料成分及び過剰な標識抗体を洗い流し、担体の表面上のタンパク質と複合した標識抗体の量を測定することによって検出する。妥当な検出限界を有する標識を用いるならば、サンドイッチ免疫アッセイは、高度に特異的であり、非常に感度が高い。

30

【0120】

好ましくは、試料中のHLA-DRB1*04対立遺伝子のポリペプチド産物の存在は、放射性免疫測定法若しくは酵素結合免疫測定法、競合的結合酵素結合免疫測定法、ドットプロット、ウエスタンプロット、クロマトグラフィー、好ましくは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)又は当技術分野で公知の他のアッセイにより検出する。タンパク質又はポリペプチドへの抗体の特異的免疫学的結合は、直接的又は間接的に検出することができる。

40

【0121】

ドットプロット法は、抗体をプローブとして用いて所望のタンパク質を検出するために当業者により日常的に実施されている(Promega Protocols and Applications Guide, Second Edition, 1991年、263頁、Promega Corporation)。ドットプロット装置を用いて試料を膜に加える。標識プローブを膜とともにインキュベートし、タンパク質の存在を検出する。

【0122】

ウエスタンプロット解析は、当業者に周知である(Sambrookら、Molecular Cloning、A

50

Laboratory Manual、1989年、3巻、18章、Cold Spring Harbor Laboratory)。ウエスタンブロットにおいて、試料をSDS-PAGEにより分離する。ゲルを膜に転移させる。所望のタンパク質の検出のために膜を標識抗体とともにインキュベートする。

【0123】

細胞型同定法をHLA型同定法にも用いることができる。代表的な細胞アッセイは、HLAクラスII型を判定するために用いられる混合リンパ球培養(MLC)である。細胞アッセイは、血清型決定法よりもHLAの差異の検出の感度が高い。これは、アロ抗血清により認識されない軽微な差がT細胞を刺激し得るためである。この型同定法は、Dw型と呼ばれている。血清型決定済みDR4は、DR4 Dw4、Dw10、Dw13、Dw14、Dw15と細胞的に(cellularly)定義された。HLA型同定法を実施する様々な方法のレビューは、Howellら(2009年) J Clin Pathol、2010、63巻、387~390頁として見いだすことができる。HLA型同定用のキットは、例えば、Biotest AG、Dreieich、German; Qiagen GmbH、Germany; One Lambda Inc.、Canoga Park、CA; Tepnel Corp.、Stamford、CT; Olerup、PA; Luminex Corporation、Austin、TX; Abbot Molecular、IL等から入手できる。

10

【0124】

上述のアッセイは、例えば、免疫プロットティング、免疫拡散、免疫電気泳動又は免疫沈降などであるが、これらに限定されないステップを含む。いくつかの実施形態において、自動分析装置(例えば、PCR装置又は自動配列決定装置)を用いて、HLA-DRB1*04対立遺伝子群の対立遺伝子の存在又は非存在を判定する。

20

【0125】

PsA非応答対立遺伝子、PsA応答対立遺伝子又は候補PsA応答マーカーは、例えば、他のSNP(一塩基多型)、マイクロサテライトマーカー、他の対立遺伝子又は他の種類の遺伝子多型であり得る、その等価遺伝子マーカーを検出することによっても同定することができる。例えば、PsA非応答対立遺伝子自体ではなく、PsA非応答対立遺伝子と同じハプロタイプにおける遺伝子マーカーの存在は、IL-17アンタゴニストによる治療に反応する患者の可能性を示すものであり得る。1つの遺伝子座における対立遺伝子の1つの存在が他の遺伝子座における他の対立遺伝子の存在を予測する傾向がある場合、同じ染色体上の異なる遺伝子座における2つの特定の対立遺伝子は、連鎖不平衡(LD)であると言われる。本明細書で連鎖変異体又はプロキシ変異体と呼ぶ、そのような変異体は、対象のより十分な応答対立遺伝子と高いLDの状態にあるいずれかのタイプの変異体(例えば、SNP、挿入又は欠失)であり得る。候補連鎖変異体は、現在公知である多型の対立遺伝子であり得る。他の候補連鎖変異体は、多型を発見するための当技術分野で周知のいずれかの技術を用いて当業者により容易に特定され得る。

30

【0126】

対象の対立遺伝子と候補連鎖変異体との間のLDの程度は、当技術分野で公知のLD測定法を用いて測定することができる。ゲノム領域におけるLDパターンは、2つの対立遺伝子(例えば、異なるPSにおけるヌクレチド間)が連鎖不平衡の状態にあるかどうかを判定するための当技術分野で公知の様々な技術を用いて適切に選択される試料において容易に経験的に決定される(例えば、GENETIC DATA ANALYSIS II、Weir、Sineuer Associates, Inc. Publishers、Sunderland、MA 1996年参照)。当業者は、LDを判定するどの方法が特定の母集団標本の大きさ及びゲノム領域に最適であるかを容易に選択することができる。連鎖不平衡の最も頻繁に用いられる尺度の1つは、Devlinら(Genomics、29巻(2号)、311~22頁(1995年))により記載された式を用いて計算されるrである。「r」は、第1の遺伝子座における対立遺伝子Xが同じ染色体上の第2の遺伝子座における対立遺伝子Yの存在をどの程度十分に予測するかの尺度である。尺度は、予測が完全(例えば、もしYの場合にのみX)である場合、1.0に達する。

40

【0127】

好ましくは、連鎖変異体の遺伝子座は、本明細書で開示した多型部位の1つにわたる約

50

200キロ塩基、より好ましくは100キロ塩基、より好ましくは約10kbのゲノム領域に存在する。他の連鎖変異体は、より十分な応答対立遺伝子とのLDが、適切な参照母集団において測定したとき、少なくとも0.75、より好ましくは少なくとも0.80、さらにより好ましくは少なくとも0.85又は少なくとも0.90、さらにより好ましくは少なくとも0.95、最も好ましくは1.0の r^2 値を有するものである。この r の測定に用いられる参照母集団は、一般集団、IL-17アンタゴニストを使用している集団、IL-17アンタゴニストが有効性を示す特定の状態を有すると診断された集団(PsA患者など)又はメンバーが白人、アフリカ系アメリカ人、ラテンアメリカ系アメリカ人、ラテンアメリカ人、先住アメリカ人等などの同じ民族集団に属すると自己同定される集団、又はこれらのカテゴリーのいずれかの組合せであり得る。好ましくは、参照母集団は、IL-17アンタゴニストによって治療される患者の集団の遺伝的多様性を反映する。

10

【0128】

当業者は、PsA非応答対立遺伝子又はPsA応答対立遺伝子の解析を、他の遺伝子配列(例えば、候補PsA応答マーカー)を解析している間に別個又は同時に行うことができることを認識するであろう。例えば、当業者は、複数のPsA非応答対立遺伝子、複数のPsA応答対立遺伝子、複数の候補PsA応答マーカー及びそれらのいずれかの組合せについて試料を解析することができる。したがって、本開示の1つの態様において、遺伝子産物、例えば、ゲノムDNA、cDNA、mRNA、cRNA、ポリペプチド及びその断片の配列に対応するプローブを既知の位置に特異的にハイブリザイズ又は結合させることができるアレイを提供する。したがって、そのようなアレイを用いて、患者からの生物学的試料をPsA非応答対立遺伝子、PsA応答対立遺伝子及び候補PsA応答マーカーについて同時に解析することができる。

20

【0129】

PsA非応答対立遺伝子又はPsA応答対立遺伝子の存在を判定することを必要とする本明細書で述べた方法のいずれかを実施するに際して、患者が対象のマーカー有するかどうかを判断するための患者の遺伝子組成に関する十分な情報を含むデータリポジトリを調査することによって、そのような判定を行うことができる。好ましくは、データリポジトリは、個体に存在する(又は存在しない)遺伝子型を収載している。データリポジトリは、適切な情報又は遺伝データを保存することができるコンピュータ又は他の電子又は非電子媒体によりアクセスできる個々の患者記録、医療データカード、ファイル(例えば、フラットASCIIファイル)を含み得る。本明細書で用いているように、医療データカードは、磁気データカード、オンボード処理ユニットを有し、ドイツ・ミュンヘンのSiemensなどの製造供給元により販売されている、スマートカード、又はフラッシュメモリカードなどの携帯型保存デバイスである。データリポジトリがコンピュータによりアクセスできるファイルである場合、そのようなファイルは、サーバー、クライアント、ハードディスク、CD、DVD、パームパイロットなどの携帯情報端末、テープ、ジップディスク、コンピュータの内部ROM(読み出し専用メモリ)又はインターネット若しくはワールドワイドウェブを含む様々な媒体に格納することができる。コンピュータによりアクセスできるファイルの保存用の他の媒体は、当業者に明らかである。

30

【0130】

一般的に、PsA非応答対立遺伝子又はPsA応答対立遺伝子の存在が判定されたならば、医師又は遺伝カウンセラー又は患者又は他の研究者に結果を知らせることができる。具体的には結果は、他の研究者又は医師又は遺伝カウンセラー又は患者に知らせる又は伝達できる伝達可能な形の情報として投入することができる。そのような形は、変化し得るものであり、有形又は無形であり得る。試験を受けた個体におけるPsA非応答対立遺伝子又はPsA応答対立遺伝子の存在に関する結果は、説明的陳述、図表、写真、チャート、画像又は他の視覚形態として具体化することができる。例えば、PCR産物のゲル電気泳動の画像は、結果を説明するのに用いることができる。変異体が個々の対立遺伝子において発生する場合を示す図表も試験結果を示すのに有用である。陳述及び視覚形態は、紙、コンピュータ可読媒体、例えばフレキシブルディスク、コンパクトディスク等などの有

40

50

形媒体、又は無形媒体、例えば、インターネット若しくはイントラネット上のeメール若しくはウェブサイトの形の電子媒体に記録することができる。さらに、試験を受けた個体におけるP s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子の存在に関する結果は、音の形で記録し、電話、ファクシミリ、無線携帯電話、インターネット電話などにより適切な媒体、例えば、アナログ若しくはデジタルケーブル回線、光ファイバーケーブルなどを経て伝達することもできる。そのようなすべての形態(有形及び無形)は、「伝達可能な形の情報」を構成することとなる。したがって、試験結果に関する情報及びデータは、世界のあらゆる場所で発生させ、異なる場所に伝達することができる。例えば、遺伝子型同定アッセイが海外で実施される場合、試験結果に関する情報及びデータを上述のような伝達可能な形で発生させ、投入することができる。伝達可能な形の試験結果は、そのようにして米国に輸入することができる。したがって、本開示はまた、個体におけるP s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子の存在に関する伝達可能な形の情報を発生させる方法を含む。この形の情報は、IL-17アンタゴニストによる治療に対するP s Aを有する患者の反応性を予測するのに有用である。

10

【0131】

本明細書で開示するのは、P s A非応答対立遺伝子の存在又はP s A応答対立遺伝子の存在について患者からの生物学的試料をアッセイするステップを含み、a) P s A非応答対立遺伝子の存在が、患者がIL-17アンタゴニストによる治療に反応する可能性の低減を示すものであり、b) P s A応答対立遺伝子の存在が、患者がIL-17アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を示すものである、P s Aを有する患者がIL-17アンタゴニストによる治療に反応する可能性を予測する方法である。

20

【0132】

いくつかの実施形態において、該方法は、患者から生物学的試料を得るステップをさらに含み、得るステップは、アッセイするステップの前に実施する。

【0133】

開示した方法のいくつかの実施形態において、生物学的試料をP s A非応答対立遺伝子の存在についてアッセイし、さらにP s A非応答対立遺伝子は、rs240993非応答対立遺伝子である。

【0134】

開示した方法のいくつかの実施形態において、生物学的試料をP s A応答対立遺伝子の存在についてアッセイし、さらにP s A応答対立遺伝子は、rs4263839応答対立遺伝子である。

30

【0135】

開示した方法のいくつかの実施形態において、生物学的試料をP s A応答対立遺伝子の存在についてアッセイし、さらにP s A応答対立遺伝子は、HLA-DRB1*04対立遺伝子群の対立遺伝子である。

【0136】

上述の方法のいくつかの実施形態において、対象の対立遺伝子の存在又は非存在は、生物学的試料を核酸産物、ポリペプチド産物又は等価遺伝子マーカー(場合によって)についてアッセイすることによって検出することができる。対象の対立遺伝子は、rs240993非応答対立遺伝子、HLA-DRB1*04対立遺伝子及び/又はrs4263839応答対立遺伝子であり得る。上述の方法のいくつかの実施形態において、生物学的試料を、IL13 SNP、IL17A SNP、IL23R SNP、IL12B SNP、TNIP1 SNP、TNFAIP3 SNP、STAT2 SNP、SPATA2 SNP、LCE3A SNP及びERAP SNP、TRAF3IP2 SNP、HLA-C対立遺伝子、HLA-B対立遺伝子、例えば、HLA-C*0602、rs20541、rs1974226、rs11209026、rs2082412、rs17728338、rs610604、rs2066808、rs2201841、rs495337、rs4085613、rs10484554、rs7747909、rs30187、rs27434、rs27524、rs33980500、rs12188300か

40

50

ら選択される少なくとも1つの候補 P s A 応答マーカー（表2）の存在についてさらにアッセイする。

【0137】

上述の方法のいくつかの実施形態において、生物学的試料は、滑液、血液、血清、糞便、血漿、尿、涙液、唾液、脳脊髄液、白血球試料及び組織試料からなる群から選択される。上述の方法のいくつかの実施形態において、対象の対立遺伝子の存在（又は非存在）は、ノーザンブロット解析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）、TaqManを用いたアッセイ、直接配列決定法、動的対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション、高密度オリゴヌクレオチドSNPアレイ、制限断片長多型（RFLP）アッセイ、プライマー伸長アッセイ、オリゴヌクレオチドリガーゼアッセイ、一本鎖高次構造多型の解析、温度勾配ゲル電気泳動（TGGE）、変性高速液体クロマトグラフィー、高分解能溶融分析、DNAミスマッチ結合タンパク質アッセイ、SNP Lex（登録商標）、キャピラリー電気泳動、サザンブロット、免疫検定、免疫組織化学、ELISA、フローサイトメトリ、ウエスタンブロット、HPLC及び質量分析からなる群から選択される技術により検出する。アッセイは、対象の対立遺伝子の存在又は非存在を判断するのに用いることができる装置である、「自動分析装置」を用いることによって実施することができる。例えば、PCR装置、自動シーケンサー、分光計、デンストメーター、プレートリーダー、シンチレーション計数管等である。

10

【0138】

治療の方法及びIL-17アンタゴニストの使用

20

開示した方法は、臨床医が個別療法をAS患者に提供することを可能にする。すなわち、それらは、PsA患者をIL-17アンタゴニストにより治療するかどうか又はPsA患者を異なるPsA薬（例えば、NSAID、TNFアルファアンタゴニスト、DMARDs若しくはコルチコステロイド）により治療するかどうかの決定を可能にする。このような方法で、臨床医は、PsAに罹患した患者の全集団におけるIL-17拮抗作用の恩恵を最大限にし、そのリスクを最小限にすることができる。IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）は、特にPsA非応答対立遺伝子を有さない又はPsA応答対立遺伝子を有するPsA患者におけるPsAの治療、予防又は改善（例えば、徴候及び症状並びに構造的変化、さらなる関節びらんの予防、関節の構造の改善等）に有用であることが理解されよう。

30

【0139】

IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）は、インビトロ、エクスピボで用いることができ、又は医薬組成物に混入し、例えば、PsA非応答対立遺伝子を有さない又はPsA応答対立遺伝子を有するPsA患者におけるPsAをインビボで治療し、改善し、又は予防するために個体（例えば、ヒト対象）に投与することができる。医薬組成物は、その意図した投与経路に適合するように処方するものとする（例えば、経口組成物は、一般的に不活性希釈剤又は可食性担体を含む）。投与経路の他の非限定的な例としては、非経口（例えば、静脈内）、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（局所）、経粘膜及び直腸投与などがある。各意図した経路に適合する医薬組成物は、当技術分野で周知である。

40

【0140】

IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）は、薬学的に許容される担体と混合した場合、医薬組成物として用いることができる。そのような組成物は、IL-17アンタゴニストに加えて、担体、様々な希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤及

50

び当技術分野で周知の他の物質を含んでいてもよい。担体の特性は、投与経路に依存する。開示した方法に用いる医薬組成物は、特定の標的障害の治療のための追加の治療薬も含んでいてもよい。例えば、医薬組成物は、抗炎症薬も含んでいてもよい。そのような追加の因子/薬剤は、IL-17結合性分子との相乗効果を産生するために又はIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）により引き起こされる副作用を最小限にするために医薬組成物に含めることができる。

【0141】

開示した方法に用いる医薬組成物は、従来の方法で製造することができる。1つの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥体として提供する。即時投与のために、それを適切な水性担体、例えば、滅菌注射用水又は滅菌緩衝生理食塩水に溶解する。ボラス注射ではなく注入による投与のためにより大きい容積の溶液を調製することが望ましいと考えられる場合、ヒト血清アルブミン又は患者自身のヘパリン加血液を調合時に生理食塩水に混入することが好都合であり得る。過剰なそのような生理的に不活性なタンパク質の存在により、注入溶液とともに用いられる容器及びチューブの壁上への吸着による抗体の損失が予防される。アルブミンを用いる場合、適切な濃度は、生理食塩溶液の0.5から4.5重量%である。他の製剤は、液体又は凍結乾燥製剤を含む。

【0142】

抗体、例えば、IL-17に対する抗体は、一般的に非経口投与の準備が整った水性の形で又は投与前の前に適切な希釈剤で再構成するための凍結乾燥体として製剤化される。開示した方法及び使用のいくつかの実施形態において、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17抗体、例えば、セクキヌマブを凍結乾燥体として製剤化する。適切な凍結乾燥製剤は、皮下投与を可能にするために少量の液体（例えば、2ml以下）で再構成することができる。低レベルの抗体凝集を有する溶液となり得る。製品HERCEPTIN（商標）（トラツズマブ）、RITUXAN（商標）（リツキシマブ）、SYNAGIS（商標）（パリビズマブ）等を含む、医薬品の有効成分としての抗体の使用は、現在広く知られている。医薬品用への抗体の精製の技術は、当技術分野で周知である。治療上有効量のIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）を静脈内、皮膚又は皮下注射する場合、IL-17アンタゴニストは、発熱物質不含有の非経口で許容できる溶液の形態である。静脈内、皮膚又は皮下注射用の医薬組成物は、IL-17アンタゴニストに加えて、塩化ナトリウム、リンゲル液、デキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸加リンゲル液などの等張性賦形剤又は当技術分野で公知の他の賦形剤を含み得る。

【0143】

適切な用量は、もちろん、例えば、用いられる特定のIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）、宿主、投与方法並びに治療される状態の性質及び重症度並びに患者が受けた以前の治療の性質によって異なる。最終的には、医療提供者が個々の患者を治療するためのIL-17アンタゴニストの量を決定する。いくつかの実施形態において、医療提供者は、低用量のIL-17アンタゴニストを投与し、患者の反応を観察することができる。他の実施形態において、患者に投与するIL-17アンタゴニストの初回用量（単数又は複数）は、高く、次いで、再発の徴候が発生するまで用量を下方調節する。患者にとって最適な治療効果が得られるまで、より高い用量のIL-17アンタゴニストを投与することができる。一般的に用量をさらに増加させない。

【0144】

本開示の治療の方法又は使用の一部を実施するに際して、治療上有効量のIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗

10

20

30

40

50

原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片)を患者、例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)に投与する。開示した方法がPsA非応答対立遺伝子又はPsA応答対立遺伝子の存在(又は非存在)によってPsA患者の異なる治療を提供すると理解されるが、これは、患者をIL-17アンタゴニストにより最終的に治療すべきである場合、そのようなIL-17アンタゴニスト療法が必然的に単剤療法であることを排除しない。実際、患者がIL-17アンタゴニストによる治療に選択される場合、IL-17アンタゴニスト(例えば、セクキヌマブ)は、本開示の方法に従って、単独で、又はPsA患者を治療するための他の薬剤及び療法と併用して、例えば、免疫抑制薬、疾患修飾抗リウマチ薬(DMARD)(例えば、MTX)、疼痛管理薬(例えば、トラマドール又はパラセタモール)、ステロイド(例えば、プレドニゾン)、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、サイトカインアンタゴニスト、骨同化作用薬、骨抗吸収薬及びそれらの組合せ(例えば、2剤及び3剤療法)などの少なくとも1つの追加のPsA薬と併用して投与することができる。1つ又は複数の追加の薬剤と併用投与する場合、IL-17アンタゴニストを他の薬剤と同時に又は連続的に投与することができる。連続的に投与する場合、担当医は、他の薬剤と併用してIL-17アンタゴニストを投与する適切な順序並びに共送達のための適切な用量を決定する。

10

【0145】

PsA患者の治療のためのセクキヌマブとの併用に有用な非ステロイド抗炎症薬及び疼痛管理薬は、プロピオン酸誘導体、酢酸誘導体、エノール酸誘導体、フェナム酸誘導体、Cox阻害薬、例えば、ルミラコキシブ、イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ナブメトン、アスピリン、ナプロキセン、バルデコキシブ、エトリコキシブ、MK0966;ロフェコキシブ、アセトアミノフェン、セレコキシブ、ジクロフェナク、トラマドール、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、メファナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム(tolfenamic)、パレデコキシブ、パレコキシブ、エトドラク、インドメタシン、アスピリン、イブプロフェン、フィロコキシブを含む。PsA非応答対立遺伝子を有さないAS患者の治療のための、IL-17アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブとの併用に有用なDMARDは、メトトレキセート(MTX)、抗マラリア薬(例えば、ヒドロキシクロロキン及びクロロキン)、スルファサラジン、レフルノミド、アザチオプリン、シクロスポリン、金塩、ミノサイクリン、シクロホスファミド、D-ペニシラミン、ミノサイクリン、オーラノフィン、タクロリムス、ミオクリシン、クロラムブシルを含む。PsA非応答対立遺伝子を有さないPsA患者の治療のための、IL-17アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブとの併用に有用なステロイド(例えば、グルココルチコイド)は、プレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、コルチゾール、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、トリラムシノロン、ベクロメタゾン、フルドロコルチゾン、デオキシコルチコステロン、アルドステロンを含む。

20

30

【0146】

PsA患者の治療のための、IL-17アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブとの併用に有用な生物学的薬剤は、アダリムマブ(Humira(登録商標))、エタネルセプト(Enbrel(登録商標))、インフリキシマブ(Remicade(登録商標);TA-650)、セルトリズマブペゴル(Cimzia(登録商標);CDP870)、ゴリムマブ(Simponi(登録商標);CNT0148)、アナキナス(Kineret(登録商標))、リツキシマブ(Rituxan(登録商標);MabThera(登録商標))、アパタセプト(Orencia(登録商標))、トシリズマブ(RoActemA5/Actemra(登録商標))、インテグリンアンタゴニスト(TYSABR1(登録商標)(ナタリズマブ))、IL-1アンタゴニスト(ACZ885(イラリス)、Anakinas(Kineret(登録商標)))、CD4アンタゴニスト、さらなるIL-17アンタゴニスト(LY2439821、RG4934、AMG827、

40

50

SCH900117、R05310074、MEDI-571、CAT-2200)、IL-23アンタゴニスト、IL-20アンタゴニスト、IL-6アンタゴニスト、TNFアルファアンタゴニスト(例えば、TNFアルファアンタゴニスト又はTNFアルファ受容体アンタゴニスト、例えば、ペグスネルセプト等)、BlySアンタゴニスト(例えば、アタシセプト、Benlysta(登録商標)/Lymphostat-B(登録商標)(ベリムマブ)、P38阻害薬、CD20アンタゴニスト(オクレリズマブ、オファツムマブ(Arzerre(登録商標))、インターフェロンガンマアンタゴニスト(ホントリズマブ)を含む。

【0147】

IL-17アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブは、非経口的に、例えば、前肘若しくは他の末梢静脈に静脈内に、筋肉内に又は皮下に好都合に投与される。本開示の医薬組成物を用いる静脈内(i.v.)療法の継続期間は、治療される疾患の重症度並びに個々の患者の状態及び個人的反応によって異なる。本開示の医薬組成物を用いる皮下(s.c.)療法も考えられる。医療提供者は、本開示の医薬組成物を用いる、i.v.又はs.c.療法の適切な継続期間及び療法の施行の時期を決定する。

10

【0148】

PsA非応答対立遺伝子を有さない又はPsA応答対立遺伝子を有するPsA患者を治療するための好ましい投与及び治療レジメン(導入及び維持レジメンの両方を含む)は、参照によりその全体として本明細書に組み込まれる、PCT出願番号PCT/US2011/064307に提供されている。

20

【0149】

特定の患者、例えば、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ)又はIL-17受容体結合性分子(例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片)による治療に対して不十分な反応を示す患者について用量の増加が必要であり得る(例えば、導入及び/又は維持相中)ことは、理解されよう。したがって、セクキヌマブのs.c.用量は、約75mg~約300mg(s.c.)より大きい、例えば、約80mg、約100mg、約125mg、約175mg、約200mg、約250mg、約350mg、約400mg等であり得る。同様に、i.v.用量は、約10mg/kgより大きい、例えば、約11mg/kg、12mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg等であり得る。特定の患者、例えば、有害事象又はIL-17アンタゴニスト(例えば、セクキヌマブ)による治療に対して有害反応を示す患者について用量の減少が必要であり得る(例えば、導入及び/又は維持相中)ことも、理解されよう。したがって、セクキヌマブの用量は、約75mg~約300mg(s.c.)未満、例えば、約25mg、約50mg、約80mg、約100mg、約125mg、約175mg、約200mg、250mg等であり得る。同様に、i.v.用量は、約10mg/kg未満、例えば、約9mg/kg、8mg/kg、5mg/kg、4mg/kg、3mg/kg、2mg/kg、1mg/kg等であり得る。

30

【0150】

本明細書で開示するのは、a)患者がPsA応答対立遺伝子を有することに基づいて若しくは患者がPsA非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量のIL-17アンタゴニストを患者に選択的に投与するステップ、又はb)患者がPsA応答対立遺伝子を有さないことに基づいて若しくは患者がPsA非応答対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量の異なるPsA薬を患者に選択的に投与するステップを含む、PsAを有する患者を選択的に治療する方法である。

40

【0151】

本明細書で開示するのは、a)患者がHLA-DRB1*04対立遺伝子群の対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量のIL-17アンタゴニストを患者に選択的に投与するステップ、又はb)患者がHLA-DRB1*04対立遺伝子群の対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量の異なるPsA薬を患者に選択的に投与するステップ

50

を含む、P s Aを有する患者を選択的に治療する方法である。

【0152】

本明細書で開示するのは、a)患者がrs4263839応答対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量のIL-17アンタゴニストを患者に選択的に投与するステップ、又はb)患者がrs4263839応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量の異なるP s A薬を患者に選択的に投与するステップを含む、P s Aを有する患者を選択的に治療する方法である。

【0153】

本明細書で開示するのは、a)患者がrs240993非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量のIL-17アンタゴニストを患者に選択的に投与するステップ、又はb)患者がrs240993非応答対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量の異なるP s A薬を患者に選択的に投与するステップを含む、P s Aを有する患者を選択的に治療する方法である。

10

【0154】

開示した方法のいくつかの実施形態において、P s A薬は、NSAID、TNFアルファアンタゴニスト、スルファサラジン、メトトレキセート、コルチコステロイド及びそれらの組合せからなる群から選択される。

【0155】

本明細書で開示するのは、a)患者がP s A応答対立遺伝子を有することに基づいて又は患者がP s A非応答対立遺伝子を有さないことに基づいてIL-17アンタゴニストによる治療のために患者を選択するステップと、b)その後、治療上有効量のIL-17アンタゴニストを患者に投与するステップとを含む、IL-17アンタゴニストによりP s Aを有する患者を選択的に治療する方法である。

20

【0156】

本明細書で開示するのは、a)患者からの生物学的試料をP s A応答対立遺伝子又はP s A非応答対立遺伝子の存在又は非存在についてアッセイするステップと、b)その後、i.患者からの生物学的試料がP s A応答対立遺伝子を有することに基づいて若しくは患者からの生物学的試料がP s A非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて、治療上有効量のIL-17アンタゴニストを患者に又はii.患者からの生物学的試料がP s A応答対立遺伝子を有さないことに基づいて若しくは患者からの生物学的試料がP s A非応答対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量の異なるP s A薬を患者に選択的に投与するステップとを含む、IL-17アンタゴニストによりP s Aを有する患者を選択的に治療する方法である。

30

【0157】

本明細書で開示するのは、a)患者からの生物学的試料をP s A応答対立遺伝子又はP s A非応答対立遺伝子の存在又は非存在についてアッセイするステップと、b)その後、患者からの生物学的試料がP s A応答対立遺伝子を有することに基づいて又は患者からの生物学的試料がP s A非応答対立遺伝子を有さないことに基づいてIL-17アンタゴニストによる治療のために患者を選択するステップと、c)その後、治療上有効量のIL-17アンタゴニストを患者に投与するステップとを含む、IL-17アンタゴニストによりP s Aを有する患者を選択的に治療する方法である。

40

【0158】

開示した方法のいくつかの実施形態において、P s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子は、生物学的試料を、P s A非応答対立遺伝子若しくはP s A応答対立遺伝子の核酸産物、P s A非応答対立遺伝子若しくはP s A応答対立遺伝子のポリペプチド産物、又はP s A非応答対立遺伝子若しくはP s A応答対立遺伝子の等価遺伝子マーカーについてアッセイすることにより検出する。開示した方法のいくつかの実施形態において、P s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子は、生物学的試料を、P s A非応答対立遺伝子又はP s A応答対立遺伝子のゲノム配列についてアッセイすることにより検出する。

50

【0159】

開示した方法のいくつかの実施形態において、生物学的試料を P s A 非応答対立遺伝子の存在についてアッセイし、さらに P s A 非応答対立遺伝子は、r s 2 4 0 9 9 3 非応答対立遺伝子である。開示した方法のいくつかの実施形態において、生物学的試料を P s A 応答対立遺伝子の存在についてアッセイし、さらに P s A 応答対立遺伝子は、r s 4 2 6 3 8 3 9 応答対立遺伝子である。開示した方法のいくつかの実施形態において、生物学的試料を P s A 応答対立遺伝子の存在についてアッセイし、さらに P s A 応答対立遺伝子は、H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子群の対立遺伝子である。

【0160】

開示した方法のいくつかの実施形態において、患者は、P s A の治療を以前に受けなかった又は T N F アルファアンタゴニストの投薬を受けたことがない。

10

【0161】

開示した方法のいくつかの実施形態において、生物学的試料を、H L A - C * 0 6 0 2、r s 2 0 5 4 1、r s 1 9 7 4 2 2 6、r s 1 1 2 0 9 0 2 6、r s 2 0 8 2 4 1 2、r s 1 7 7 2 8 3 3 8、r s 6 1 0 6 0 4、r s 2 0 6 6 8 0 8、r s 2 2 0 1 8 4 1、r s 4 9 5 3 3 7、r s 4 0 8 5 6 1 3、r s 1 0 4 8 4 5 5 4、r s 7 7 4 7 9 0 9、r s 3 0 1 8 7、r s 2 7 4 3 4、r s 2 7 5 2 4、r s 3 3 9 8 0 5 0 0 及び r s 1 2 1 8 8 3 0 0 からなる群から選択される少なくとも1つの候補 P s A 応答マーカーの存在についてさらにアッセイする。

【0162】

開示した方法のいくつかの実施形態において、生物学的試料は、滑液、血液、血清、糞便、血漿、尿、涙液、唾液、脳脊髄液、白血球試料及び組織試料からなる群から選択される。

20

【0163】

開示した方法のいくつかの実施形態において、少なくとも1つの P s A 非応答対立遺伝子の存在又は P s A 応答対立遺伝子の存在は、ノーザンブロット解析、ポリメラーゼ連鎖反応 (P C R)、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R)、T a q M a n を用いたアッセイ、直接配列決定法、動的対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション、高密度オリゴヌクレオチド S N P アレイ、制限断片長多型 (R F L P) アッセイ、プライマー伸長アッセイ、オリゴヌクレオチドリガーゼアッセイ、一本鎖高次構造多型の解析、温度勾配ゲル電気泳動 (T G G E)、変性高速液体クロマトグラフィー、高分解能溶融分析、D N A ミスマッチ結合タンパク質アッセイ、S N P L e x (登録商標)、キャピラリー電気泳動、サザンブロット、免疫検定、免疫組織化学、E L I S A、フローサイトメトリ、ウエスタンブロット、H P L C 及び質量分析からなる群から選択される技術により検出する。

30

【0164】

開示した方法のいくつかの実施形態において、投与するステップは、I L - 1 7 アンタゴニストを約 1 0 m g / k g の用量で 2 又は 3 回前記患者に静脈内投与するステップを含み、前記用量のそれぞれは隔週に投与する。

【0165】

開示した方法のいくつかの実施形態において、投与するステップは、約 7 5 m g ~ 約 3 0 0 m g の I L - 1 7 アンタゴニストを週 1 回、月 2 回 (隔週)、月 1 回、2 カ月ごと又は 3 カ月ごとに患者に皮下投与するステップを含む。

40

【0166】

本明細書で開示するのは、患者が P s A 応答対立遺伝子を有することに基づいて又は患者が P s A 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量の I L - 1 7 アンタゴニストを前記患者に投与することを特徴とする、P s A を治療するのに用いる I L - 1 7 アンタゴニストである。

【0167】

開示した使用のいくつかの実施形態において、患者が r s 4 2 6 3 8 3 9 応答対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量の I L - 1 7 アンタゴニストを前記患者に投与す

50

る。

【0168】

開示した使用のいくつかの実施形態において、患者がHLA - DRB1*04対立遺伝子群の対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量のIL - 17アンタゴニストを前記患者に投与する。

【0169】

開示した使用のいくつかの実施形態において、患者がrs240993非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量のIL - 17アンタゴニストを前記患者に投与する。

【0170】

本明細書で開示するのは、a)患者がPsA応答対立遺伝子を有することに基づいて又は患者がPsA非応答対立遺伝子を有さないことに基づいてIL - 17アンタゴニストによる治療のために患者を選択すること、及びb)その後、治療上有効量のIL - 17アンタゴニストを患者に投与することを特徴とする、PsAを治療するのに用いるIL - 17アンタゴニストである。

10

【0171】

本明細書で開示するのは、a)生物学的試料を、PsA非応答対立遺伝子の存在若しくは非存在について又はPsA応答対立遺伝子の存在若しくは非存在についてアッセイすること、及びb)患者からの生物学的試料がPsA非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて又は患者からの生物学的試料がPsA応答対立遺伝子を有することに基づいて治療上有効量のIL - 17アンタゴニストを患者に選択的に投与することを特徴とする、PsAを治療するのに用いるIL - 17アンタゴニストである。

20

【0172】

本明細書で開示するのは、a)生物学的試料を、PsA非応答対立遺伝子の存在若しくは非存在について又はPsA応答対立遺伝子の存在若しくは非存在についてアッセイすること、b)患者からの生物学的試料がPsA応答対立遺伝子を有することに基づいて又は患者からの生物学的試料がPsA非応答対立遺伝子を有さないことに基づいてIL - 17アンタゴニストによる治療のために患者を選択すること、及びc)治療上有効量のIL - 17アンタゴニストを患者に選択的に投与することを特徴とする、PsA患者を治療するのに用いるIL - 17アンタゴニストである。

30

【0173】

開示した使用のいくつかの実施形態において、IL - 17アンタゴニストを約10mg/kgの用量で3回それを必要とするPsA患者に静脈内投与し、3回の用量のそれぞれは隔週に送達する。

【0174】

開示した使用のいくつかの実施形態において、IL - 17アンタゴニストを週1回、月2回(隔週)、月1回、2カ月ごと又は3カ月ごとに約75mg~約300mgの用量でPsA患者に皮下投与する。

【0175】

本明細書で開示するのは、患者がPsA非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療のために選択される又は患者がPsA応答対立遺伝子を有することに基づいて治療のために選択される、PsAを有する患者を治療するのに用いる薬剤の製造に用いるIL - 17アンタゴニストである。

40

【0176】

本明細書で開示するのは、PsA非応答対立遺伝子を有しないと特徴づけられる患者又はPsA応答対立遺伝子を有すると特徴づけられる患者におけるPsAの治療用の薬剤の製造用のIL - 17アンタゴニストであり、薬剤は、容器を含むように調合され、各容器は、単位用量当たり少なくとも約75mg~約150mgのIL - 17アンタゴニストの送達を可能にするのに十分な量のIL - 17アンタゴニスト、又は単位用量当たり少なくとも約10mgのIL - 17アンタゴニスト/kg患者体重の送達を可能にするのに十分

50

な量の IL - 17 アンタゴニストを含む。また本明細書で開示するのは、P s A 非応答対立遺伝子を有しないと特徴づけられる患者又は P s A 応答対立遺伝子を有すると特徴づけられる患者における P s A の治療用の薬剤の製造用の IL - 17 アンタゴニストであり、薬剤は、単位用量当たり約 10 mg の IL - 17 アンタゴニスト / kg 患者体重の静脈内送達、又は単位用量当たり約 75 mg ~ 約 150 mg の IL - 17 アンタゴニストの皮下送達を可能とする用量で調合される。

【0177】

本明細書で開示するのは、患者が P s A 非応答対立遺伝子を有さないかどうかを判定する又は患者が少なくとも1つの P s A 応答対立遺伝子を有するかどうかを判定するステップを含み、患者が次のレジメンに対する改善された治療反応を有する：すなわち、a) IL - 17 アンタゴニストを約 10 mg / kg の用量で3回患者に投与し、前記用量のそれぞれは隔週に送達し、b) その後、8週目に開始して、約 75 mg ~ 約 300 mg の IL - 17 アンタゴニストを月2回、月1回、2カ月ごと又は3カ月ごとに患者に投与する、IL - 17 アンタゴニストを用いる P s A の治療のために患者を選択するための *in vitro* 試験方法である。

10

【0178】

本明細書で開示するのは、患者が P s A 非応答対立遺伝子を有さないかどうかを判定する又は患者が少なくとも1つの P s A 応答対立遺伝子を有するかどうかを判定するステップを含み、患者が次のレジメンに対する改善された治療反応を有する：すなわち、a) IL - 17 アンタゴニストを約 75 mg ~ 約 300 mg の用量で5回患者に投与し、前記用量のそれぞれは週1回送達し、b) その後、8週目に開始して、約 75 mg ~ 約 300 mg の IL - 17 アンタゴニストを月2回、月1回、2カ月ごと又は3カ月ごとに患者に投与する、IL - 17 アンタゴニストを用いる P s A の治療のために患者を選択するための *in vitro* 試験方法である。

20

【0179】

本明細書で開示するのは、患者から得られた生物学的試料中の P s A 非応答対立遺伝子の存在又は P s A 応答対立遺伝子の存在に関するデータを受け取るステップと、患者が P s A 非応答対立遺伝子を有さない場合に治療上有効量の IL - 17 アンタゴニストを患者に選択的に投与する又は患者が P s A 応答対立遺伝子を有する場合に治療上有効量の IL - 17 アンタゴニストを P s A 患者に投与するステップを含む、前記 P s A 患者を治療する方法でもある。「データを受け取る」という語句は、あらゆる利用可能な手段による、例えば、口頭による、電子的に（例えば、電子メールにより、ディスク又は他の媒体上にコード化することにより）、書面等により情報の所有を得ることを言うために用いられる。

30

【0180】

上述の方法の一部は、アッセイステップの前に患者から生物学的試料を得るステップをさらに含む。

【0181】

本明細書で用いているように、「[指定の用量]の送達を可能にするのに十分な量の IL - 17 アンタゴニストを有する容器」という語句は、所定の容器（例えば、バイアル、ペン、注射器）が、所望の用量を得るために用いることができる容積の IL - 17 アンタゴニスト（例えば、医薬組成物の一部として）をその中に収容したことを言うために用いる。例として、所望の用量が 75 mg である場合、臨床医は、25 mg / ml の濃度を有する IL - 17 抗体製剤を含む容器から 3 ml を、37.5 mg / ml の濃度を有する IL - 17 抗体製剤を含む容器から 2 ml を、75 mg / ml の濃度を有する IL - 17 抗体製剤を含む容器から 1 ml を、150 mg / ml の濃度を有する IL - 17 抗体製剤を含む容器から 0.5 ml 等を使用することができる。そのような各場合において、これらの容器は、所望の 75 mg の用量の送達を可能にするのに十分な量の IL - 17 アンタゴニストを有する。

40

【0182】

50

本明細書で用いているように、「[指定の用量]の[投与経路]送達を可能にする投薬量で処方された」という語句は、指定の投与経路（例えば、s.c.又はi.v.）により所望の用量のIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17抗体、例えば、セクキヌマブを供給するために所定の医薬組成物を用いることができることを言うために用いられる。例として、所望の皮下用量が75mgである場合、臨床医は、37.5mg/mlの濃度を有する2mlのIL-17抗体製剤、75mg/mlの濃度を有する1mlのIL-17抗体製剤、150mg/mlの濃度を有する0.5mlのIL-17抗体製剤等を用いることができる。そのような各場合において、これらのIL-17抗体製剤は、IL-17抗体の皮下送達を可能にするのに十分に高い濃度である。皮下送達は、一般的に約2ml未満の容積、好ましくは約1ml以下の容積の送達を必要とする。

10

【0183】

キット

本発明はまた、患者からの生物学的試料（試験試料）中のPsA非応答対立遺伝子又はPsA応答対立遺伝子を検出するためのキットを含む。そのようなキットは、PsAを有する患者がIL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-17受容体結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片）による治療に反応する可能性が高い（又はより高い反応を示す）かどうかを予測するために用いることができる。例えば、キットは、生物学的試料中のPsA非応答対立遺伝子若しくはPsA応答対立遺伝子、それらの対立遺伝子の産物及び/又はそれらの対立遺伝子の等価遺伝子マーカーの存在（又は非存在）を検出する能力のあるプローブ（例えば、オリゴヌクレオチド、抗体、標識化合物又は他の物質）を含み得る。キットはまた、患者がIL-17アンタゴニストによる治療に反応する可能性の予測を行うことに関する指示書を含み、PsA非応答対立遺伝子の存在は、患者がIL-17アンタゴニストによる治療に反応する可能性の低減を示し、PsA応答対立遺伝子の存在は、患者がIL-17アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を示す。

20

【0184】

プローブは、PsA非応答対立遺伝子若しくはPsA応答対立遺伝子の核酸産物、PsA非応答対立遺伝子若しくはPsA応答対立遺伝子のポリペプチド産物、又はPsA非応答対立遺伝子若しくはPsA応答対立遺伝子の等価遺伝子マーカーをコードする核酸の領域に特異的にハイブリダイズすることができる（場合によって）。具体例としてのプローブは、rs240993若しくはrs4263839多型部位に特異的にハイブリダイズする又はHLA-DRB1*04対立遺伝子を認識するオリゴヌクレオチド又はコンジュゲートオリゴヌクレオチド；rs240993、rs4263839多型部位又はHLA-DRB1*04対立遺伝子（例えば、DNA、cDNA、mRNA等からの）を増幅するためのPCRプライマー並びに他のプライマー；開示した対立遺伝子によりコードされるポリペプチド産物を識別する能力がある抗体（例えば、HLA-DR4血清学的抗原に結合する能力がある抗体）、プライマー伸長オリゴヌクレオチド、対立遺伝子特異的プライマー、対立遺伝子特異的プライマー、対立遺伝子特異的プローブ及びプライマー伸長プライマーの組合せ等である。場合によって、キットは、一般集団において示される対立遺伝子であり得る内部対照対立遺伝子を標的とするプローブを含み得る。内部対照対立遺伝子の検出は、キットの性能を保証することを意図するものである。開示するキットは、例えば、緩衝剤、保存剤又はタンパク質安定剤も含み得る。キットは、検出可能な物質を検出するために必要な成分（例えば、酵素又は基質）も含み得る。キットは、アッセイし、含まれる試験試料と比較することができる対照試料又は一連の対照試料も含み得る。キットの各構成要素は、通常、個別の容器内に封入されており、種々の容器のすべてが使用説明書とともに単一包装内に含まれている。

30

40

【0185】

そのようなキットも、IL-17アンタゴニスト、例えば、IL-17結合性分子（例えば、IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、例えば、セクキヌマブ）又はIL-1

50

7 受容体結合性分子（例えば、IL-17 抗体若しくはその抗原結合断片）（例えば、液体若しくは凍結乾燥剤形の）又は IL-17 アンタゴニストを含む医薬組成物（上述の）を含み得る。さらに、そのようなキットは、IL-17 アンタゴニストを投与する手段（例えば、注射器及びバイアル、前充填注射器、前充填ペン）及び使用説明書を含み得る。これらのキットは、例えば、同封の IL-17 アンタゴニスト、例えば、セクキヌマブと併用して送達するための P s A の治療用の追加の治療薬（上述の）を含み得る。

【0186】

「投与する手段」という語句は、事前充填注射器、バイアル及び注射器、ペン型注射器、自動注入装置、点滴静注及びバッグ、ポンプ等を含むが、これらに限定されない、患者に薬物を全身投与するための利用可能な器具を示すために用いられる。そのような物品を用いて、患者が薬物を自己投与する（すなわち、自身のために薬物を投与する）ことができ又は医師が薬物を投与することができる。

10

【0187】

一般

上述の方法、治療レジメン、キット、使用及び医薬組成物において、当業者が過半のマーカー（more than marker）を分析することができることが理解されよう。例えば、臨床医が単一患者における T R A F 3 I P 2 SNP、T N F S F 1 5 SNP、H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子及びそれらの組合せを分析することを選択することができる想定される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーのさらなる組合せ、例えば、さらなる遺伝子マーカー（候補 P s A 応答マーカー）、転写マーカー（例えば、血液、P B M C、生検等から得られる m R N A / m i R N A）並びにタンパク質及び細胞マーカー（例えば、血清又は糞便並びに T h 1 7 及び T r e g 細胞中タンパク質バイオマーカー）を分析することができる。

20

【0188】

開示した方法、治療、レジメン、使用及びキットのいくつかの実施形態において、IL-17 アンタゴニストは、IL-17 結合性分子又は IL-17 受容体結合性分子である。開示した方法、治療、レジメン、使用及びキットのいくつかの実施形態において、IL-17 結合性分子又は IL-17 受容体結合性分子は、IL-17 結合性分子である。

【0189】

開示した方法、治療、レジメン、使用及びキットのいくつかの実施形態において、IL-17 結合性分子は、a) L e u 7 4、T y r 8 5、H i s 8 6、M e t 8 7、A s n 8 8、V a l 1 2 4、T h r 1 2 5、P r o 1 2 6、I l e 1 2 7、V a l 1 2 8、H i s 1 2 9 を含む IL-17 のエピトープに結合する IL-17 抗体、b) T y r 4 3、T y r 4 4、A r g 4 6、A l a 7 9、A s p 8 0 を含む IL-17 のエピトープに結合する IL-17 抗体、c) 2 本の成熟 IL-17 タンパク質鎖を有する IL-17 ホモ二量体のエピトープに結合し、前記エピトープが 1 本の鎖上の L e u 7 4、T y r 8 5、H i s 8 6、M e t 8 7、A s n 8 8、V a l 1 2 4、T h r 1 2 5、P r o 1 2 6、I l e 1 2 7、V a l 1 2 8、H i s 1 2 9 及び他の鎖上の T y r 4 3、T y r 4 4、A r g 4 6、A l a 7 9、A s p 8 0 を含む、IL-17 抗体、d) 2 本の成熟 IL-17 タンパク質鎖を有する IL-17 ホモ二量体のエピトープに結合し、前記エピトープが 1 本の鎖上の L e u 7 4、T y r 8 5、H i s 8 6、M e t 8 7、A s n 8 8、V a l 1 2 4、T h r 1 2 5、P r o 1 2 6、I l e 1 2 7、V a l 1 2 8、H i s 1 2 9 及び他の鎖上の T y r 4 3、T y r 4 4、A r g 4 6、A l a 7 9、A s p 8 0 を含む、IL-17 結合性分子が約 100 ~ 200 pM の K_D を有し、IL-17 結合性分子が約 23 ~ 約 35 日の *in vivo* 半減期を有する IL-17 抗体、並びに e) i) P s A 配列番号 8 に示すアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H)、ii) P s A 配列番号 10 に示すアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L)、iii) P s A 配列番号 8 に示すアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_H ドメイン及び P s A 配列番号 10 に示すアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、iv) P s A 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 に示す超可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、v) P s

30

40

50

A 配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 に示す超可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、v i) P s A 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 に示す超可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、v i i) P s A 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 に示す超可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びに P s A 配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 に示す超可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、並びに v i i i) P s A 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 に示す超可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びに P s A 配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 に示す超可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメインからなる群から選択される抗体を含む I L - 1 7 抗体からなる群から選択される。

【 0 1 9 0 】

開示した方法、治療、レジメン、使用及びキットのいくつかの実施形態において、I L - 1 7 結合性分子は、抗体である。

【 0 1 9 1 】

開示した方法、治療、レジメン、使用及びキットのいくつかの実施形態において、抗体は、セクキヌマブである。

【 0 1 9 2 】

本開示の 1 つ又は複数の実施形態の詳細は、上の添付の説明に示されている。本明細書で述べたものと類似の方法及び材料又は同等のものを本開示の実施又は試験に用いることができるが、好ましい方法及び材料をこれから述べる。本開示の他の特徴、目的及び利点は、説明及び特許請求の範囲から明らかとなる。本明細書及び添付の特許請求の範囲において、単数形は、文脈上明らかに別途示されない限り、複数の指示対象を含む。別途定義されない限り、本明細書で用いたすべての技術及び科学用語は、本開示が属する分野の技術者により一般的に理解されているのと同じ意味を有する。本明細書で引用したすべての特許及び刊行物は、参照により組み込まれる。以下の実施例は、本開示の好ましい実施形態をより十分に例示するために示す。これらの実施例は、添付の特許請求の範囲により定義されている、開示した特許の範囲を限定すると解釈すべきではない。

実施例

【 実施例 1 】

【 0 1 9 3 】

概念実証 P S A 試験 C A I N 4 5 7 2 2 0 6

実施例 1 . 1 - 試験デザイン C A I N 4 5 7 2 2 0 6

これは、臨床試験のための現在提唱されている分類基準 (C A S P A R) に基づく活動性 P s A の診断を有する患者の治療のための 1 0 m g / k g の A I N 4 5 7 の反復投与 (3 週間おきに 2 回の注入) の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同概念実証試験であった。試験の概要を図 1 に示す。以下の基準を満たす中等度から重度の乾癬性関節炎を有する患者を登録した： (i) 乾癬性関節炎の診断の C A S P A R 基準 (Taylor Wet ら (2 0 0 6 年) Arthritis Rheum、54 巻、2665 ~ 73 頁) ; 少なくとも 3 つの末梢関節の腫脹及び圧痛について修正を伴う、 (i i) P G A 4 0、 (i i i) 炎症性疼痛 4 0、 (i v) 疾患が、最大耐量で少なくとも 3 カ月間投与された少なくとも 1 つの D M A R D で制御不十分である、 (v) R F 1 0 0 I U 且つ陰性 C C P E L I S A 試験。有効性の評価は、O M E R A C T 8 コンセンサスに従った以下の適格評価ドメインに基づいていた： 1 . 末梢関節障害 (6 8 / 6 8 関節数を用いた A C R 反応基準、関節数に含めるべき D I P 関節を用いる P s A R C (Clegg ら (1 9 9 6 年) Arthritis Rheum、39 巻、2013 ~ 20 頁)、すなわち 7 8 / 7 6 関節数) ; D A S 2 8 ; 2 . 皮膚評価 (P A S I スコア) (Feldman 及び Kru eger (2 0 0 5 年) Ann. Rheum. Dis.、64 巻、ii65 ~ ii68 頁) ; 3 . 疼痛 (V A S) ; 4 . 機能 : S F 3 6 身体的側面 ; 5 . V A S による患者全般評価 (P G A) ; 及び 6 . H A Q。

【 0 1 9 4 】

圧痛 7 8 関節数及び腫脹 7 6 関節数

足の遠位趾節間関節及び手の手根中手骨を 6 8 圧痛及び 6 6 腫脹関節の通常の A C R 関節数に加えて、それぞれ 7 8 及び 7 6 関節数とした。したがって、圧痛について評価した

10

20

30

40

50

関節は、遠位趾節間、近位趾節間及び手の中手指節関節、及び足の中足指節関節、手根中手骨及び手関節（別個に数えた）、肘、肩、肩峰鎖骨、胸鎖、股、膝、距骨 - 脛骨並びに中足根関節を含んでいた。股関節を除くこれらのすべてを腫脹について評価する。関節の圧痛及び腫脹は、存在（1）又は非存在（0）と採点するものとする。ACR採点システムにおける他の個々の要素、患者疼痛のVASスコア、患者全般評価、医師全般評価、健康評価質問票（HAQ）並びに急性期反応物質、C反応性タンパク質（CRP）又は赤血球沈降速度（ESR）は、慢性関節リウマチの標準試験に用いられている方法から変更しない。ACR20、50又は70反応を達成するために、圧痛及び腫脹関節数並びに個々の要素（患者疼痛のVASスコア、医師及び患者全般評価、障害尺度（HAQ）及び急性期反応物質（ESR又はCRP））の5スコアのうちの3つのそれぞれ少なくとも20%、50%又は70%の改善。

10

【0195】

ACR及びPsARCに加えて、圧痛及び腫脹についての以下の28関節の評価に基づいてDAS28を計算する：中手指節I~V（10）、母指の指節間（2）、手の近位指節間II~V（8）、手根（2）、肘（2）、肩（2）及び膝（2）。

【0196】

ACR20、ACR50、ACR70反応者の定義

以下の3つの条件に当てはまる場合、及び場合にのみ、被験者は、ACR20反応者と定義される：1．被験者が圧痛関節の数の20%の改善を有する（68関節に基づく）；2．被験者が腫脹関節の数の20%の改善を有する（66関節に基づく）；3．被験者が以下の5つのドメインの3つの20%の改善を有する：

20

- ・患者全般評価（VASスケール（0~100）上で測定）
- ・医師全般評価（VASスケール（0~100）上で測定）
- ・疼痛（VASスケール（0~100）上で測定）
- ・障害（健康評価質問票により測定）
- ・急性期反応物質（CRPにより測定）

【0197】

ACR50及びACR70反応者は、それぞれ50%及び70%の改善により同様な方法で定義する。

【0198】

PsARC反応者の定義

被験者が以下の4つの因子のうち2つの改善（少なくとも1つの因子が関節数である）を有し、残りの因子の悪化がない場合、及び場合にのみ、被験者は、PsARC反応者と定義される：

30

- ・患者全般評価（0~100VASスケール、少なくとも20単位の減少と定義される改善）、
- ・医師全般評価（0~100VASスケール、少なくとも20単位の減少と定義される改善）、
- ・圧痛78関節数（少なくとも30%の減少と定義される改善）、
- ・腫脹76関節数（少なくとも30%の減少と定義される改善）。

40

4つの反応者の定義のそれぞれに適合する被験者の割合を治療群及び時点別に要約する。時間に対するこれらの割合のプロットを示す。

【0199】

DAS28スコア

DAS28スコアは、以下の式を用いて求める： $DAS28 = 0.56 * (\text{圧痛}28) + 0.28 * (\text{腫脹}28) + 0.36 * \log_e(CRP + 1) + 0.014 * GH + 0.96$ 、ここで圧痛28 = 圧痛関節数（28関節に基づく）、腫脹28 = 腫脹関節数（28関節に基づく）、CRP = C反応性タンパク質（mg/Lで測定）及びGH = 患者全般評価（VASスケール（0~100）上で測定）である。

【0200】

50

疼痛強度の患者の評価

疼痛の患者の評価は、無痛から耐え難い疼痛までに及ぶ100mm VASを用いて行った。治験責任医師の施設においてスケールの左端からのmm単位の距離を測定し、値をeCRFに入力した。

【0201】

疾患活動性の患者の全般評価

疾患活動性の患者の全般評価は、「この1週間にあなたの健康全般はどの程度深刻な影響を受けましたか」という質問の後に、深刻でないから非常に深刻までに及ぶ100mm VASを用いて行った。治験責任医師の施設においてスケールの左端からのmm単位の距離を測定し、値をeCRFに入力した。

10

【0202】

疾患活動性の医師の全般評価

疾患活動性の医師の全般評価は、「疾患があなたの患者に影響を与えるすべての状態を考慮して、彼又は彼女の今日の状態がどの程度良好であるかについてスケール上に線を引いてください」という質問の後に、無疾患活動性から最大疾患活動性までに及ぶ100mm VASを用いて行った。客観性を向上させるために、医師は、当該患者に関する彼自身の評価を実施するときに、疾患活動性の特定の患者の全般評価を知っている必要はない。次いで、治験責任医師は、スケールの左端からのmm単位の距離を測定し、値をeCRFに入力した。

20

【0203】

C反応性タンパク質(CRP)

炎症の存在を明らかにし、その重症度を判定し、治療に対する反応をモニターするために、この評価のための血液を得る。この試験の結果は非盲検試験担当者によるものであり得るので、中央施設からの結果は、スクリーニング及びベースラインのみのために提供する。治療期間中に収集された試料からのCRP結果は、データベースロックの後にのみ明らかにした。

【0204】

赤血球沈降速度(ESR)

炎症性疾患の診断に有用であり、疾患活動性及び治療に対する反応をモニターするのに用いられる、ESRを測定するために血液を得る。ESRは、中央施設により供給された標準キットを用いて現地で測定した。

30

【0205】

疾患活動性スコア28(DAS28)及び寛解状態にある患者

DAS28は、記載されたように計画された評価に従って実施する(Aletaha D、Smolen J(2005年) Clin. Exp. Rheumatol、23巻(5 Suppl 39)、S100~S108頁、Aletahaら(2005年) Arthritis Rheum、52巻(9号)、2625~36頁)。寛解状態(DAS28 2.6)にある患者の割合は、6及び24週目/試験の終了時に測定した。

【0206】

Mastriicht強直性脊髄炎付着部スコア(MASES)

Mastriicht強直性脊髄炎付着部スコア(MASES)(Heuft-Dorenbosch Lら(2003年) Ann Rheum Dis、62巻、127~32頁、Gladman DD(2007年) Curr Rheumatol Rep、9巻、455~60頁)は、Mander指標から構築され、13部位の評価を含む。MASES指標に含まれる付着部炎部位は、第1肋軟骨、第7肋軟骨、上後腸骨棘、上前腸骨棘、腸骨稜(上記のすべてを両側評価)、第5腰椎棘突起、近位アキレス(両側)である。

40

【0207】

SPARCC(SpAカナダ研究コンソーシアム)

SPARCC(SpAカナダ研究コンソーシアム)(Maksymowychら(2003年) J. Rheumatology、30巻、1356~63頁)は、上腕骨の内側及び外側上顆、棘上窩付着部、近位アキレス、大転子、大腿骨の内側及び外側顆、足底筋膜の付着部、膝蓋の大腿四頭筋付着部、膝蓋の下極、脛骨結節の18付着部位を評価する。

50

【0208】

Leeds 指炎評価尺度 (LDI)

Leeds 指炎評価尺度 (LDI) (Helliwellら(2005年) J Rheumatol、32巻、1745~50頁)は、指炎を定義する10%の最小差を用いる、罹患指の周囲の長さとの比の基礎尺度である。周囲長の比に、二値スコア(圧痛に対して1、非圧痛に対して0)であるLDIの修正を用いた圧痛スコアを乗ずる。両側が罹患していると考えられる場合、数を表に示されているデータと比較する。この修正は、LDI基礎と呼び、本試験に適用する。LDIは、指周囲長を測定するための器具を必要とする(www.rehaboutlet.com、Miami、FL、USAから入手可能)。

10

【0209】

乾癬の面積及び重症度指標 (PASI)

PASI (Feldman及びKrueger(2005年) Ann. Rheum. Dis.、64巻、ii65~ii68頁)は、4か所の体表部位(頭部、体幹並びに上及び下肢)における乾癬の範囲並びにブランク紅斑、落屑及び厚さの程度を評価するものである。PASIスコアは、紅斑、落屑及び厚さによる罹患した体表面積の程度並びにこれらの尺度の重症度からなる。スコアの範囲は、0(疾患なし)から72(最大疾患)までである。

【0210】

実施例1.2 - セクキヌマブは乾癬性関節炎の徴候及び症状を改善する

C A I N 4 5 7 2 2 0 6では、乾癬性関節炎(PsA)の治療の新規な標的であるインターロイキン17Aを阻害するセクキヌマブの安全性及び予備的有効性を評価した。C A S P A R基準を満たしていた活動性PsAを有する42例の患者を3週間おきに行われたセクキヌマブ(10mg/kg)又はプラセボの2回の注射を受けるように2:1に無作為化した。主要な有効性エンドポイントは、実薬対プラセボにおける6週目におけるACR20反応者の割合であった(片側 $p < 0.01$)。35例(83.3%)の患者(セクキヌマブ投与25例、プラセボ投与10例)が試験を完了した。5例の患者(セクキヌマブ4例、プラセボ1例)は、プロトコル違反のため有効性解析から除外し、7例(セクキヌマブ3例、プラセボ4例)は、有効性の欠如又は同意の撤回のため早期に試験を中止した。以下のパラメーターを含む人口統計及びベースライン特性は、群間で均衡が保たれていた: 平均値 \pm SD SJC(セクキヌマブ対プラセボ): 8.3 \pm 5.6対9.5 \pm 5.4; TJC23.5 \pm 19.4対22.6 \pm 11.0; DAS28 4.8 \pm 1.2対4.8 \pm 1.2; MASES 3.0 \pm 4.1対3.4 \pm 2.3。共存性乾癬、事前のTNFi曝露及びDMARDsとの併用薬が、それぞれセクキヌマブ投与の23例、11例及び21例の患者に、プラセボ投与の11例、5例及び10例の患者に存在していた。セクキヌマブ対プラセボ投与でのACR20反応者は、6週目に39%対23%($P = 0.27$)、12週目に39%対15%、28週目に43%対18%であった。セクキヌマブ対プラセボ投与でのACR50及びACR70反応者は、6週目にそれぞれ17%対8%及び9%対0%であった。6週目におけるCRPの減少は、セクキヌマブ投与(ベースライン対6週目における中央値[範囲]: 4.9[0.3、43.0]対3.0[0.2、15.2])でプラセボ投与(6.2[1.3、39.7]対5.0[0.8、29.6])より大きかった。

20

30

40

【0211】

有害事象(AE)の総発生率は、セクキヌマブ26件(93%)対プラセボ11件(79%)で同等であった。7重篤なAEは、4例のセクキヌマブ患者及びプラセボにおける1例に報告された。感染は、セクキヌマブ投与の16例(57%)の患者及びプラセボ投与の7例(50%)で報告された。結論として、患者は、28週目まで臨床的スコア及びCRPレベルの迅速且つ持続的改善を示したが、主要エンドポイントは満たされなかった。セクキヌマブの安全性プロファイルは、好ましいものであった。これらの所見は、C A I N 4 5 7 F 2 3 0 6として進行中であるPsAにおけるさらなるより大規模な第III相臨床試験を正当化するものである。

50

【実施例 2】

【0212】

乾癬性関節炎試験 C A I N 4 5 7 A 2 2 0 6 における薬理遺伝学的 (P G) 解析のための材料及び方法

実施例 2 . 1 : 試料及び処理

試験に参加した 4 0 例の同意患者における D N A の遺伝子型を同定した。セクキヌマブを投与した 2 7 例の患者を薬理遺伝学的 (P G) 解析に用いた。

【0213】

同意患者からの血液試料を個々の試験施設で採取し、C o v a n c e (G e n e v a , S w i t z a e l a n d) に輸送した。P U R E G E N E D - 5 0 K D N A 単離キット (G e n t r a , M i n n e a p o l i s , M N , U S A) を用いて C o v a n c e により血液から各患者のゲノム D N A を抽出し、遺伝子型の同定のために N o v a r t i s に輸送した。

10

【0214】

P s A 又は関連疾患のリスクと関連すると報告された 1 4 例の S N P 並びに他の適応症においてセクキヌマブ反応と関連することが認められた 5 例の S N P の遺伝子型を同定した。T a q M a n (登録商標) 遺伝子型同定は、A B I 7 9 0 0 H T 配列検出システムにおいて T a q M a n A s s a y s - b y - D e s i g n 及び A s s a y s - o n - D e m a n d (A p p l i e d B i o s y s t e m s , F o s t e r C i t y , C A) を用いて実施した。製造業者の指示に従って、最大 2 0 n g のゲノム D N A を実験に用いた。

20

【0215】

H L A - C * 0 6 0 2 対立遺伝子についても、これが P s A の重大な遺伝的危険因子であることを考慮して遺伝子型同定に選択した。さらに、H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子群 (2 桁対立遺伝子) を試験に含めた。その理由は、慢性関節リウマチ試験におけるセクキヌマブ治療への差別的反応との関連性があるとの以前の所見があるためである。本試験における同意患者からのすべての D N A 試料を配列特異的オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション (S S O) 法を用いて試験した。手短に述べると、S S O 実験は、製造業者の指示に従って L u m i n e x I S 2 0 0 機器により L A B T y p e (登録商標) H D B 及び D R B 1 型同定試験 (O n e l a m b d a , I n c . , C A) を用いて実施した。H L A 遺伝子型は、H L A F u s i o n (登録商標) 2 . 0 ソフトウェア (O n e l a m b d a) を用いて割り当てた。

30

【0216】

実施例 2 . 2 : 統計解析

すべての変異体を個別に試験した。すなわち、1 つの変異体のみを一度にモデルに含めた。すべての H L A 対立遺伝子を次のようにコード化した標準相加効果を用いて臨床的エンドポイントに対して検定した。すなわち、個体が運ぶ H L A 対立遺伝子のコピーの数によって、個体を H L A 対立遺伝子について 0、1 又は 2 とコード化した。すべての関連性の検定は、相加的対立遺伝子効果に関する両側一点検定であった。

40

【0217】

家系は、遺伝子関連試験における一般的な交絡因子である。A 2 2 0 6 におけるすべての 2 7 例のセクキヌマブ投与患者が白人である。白人セクキヌマブ治療患者 (N = 2 7) のみを含む解析を行った。

【0218】

セクキヌマブ治療患者のみを A 2 2 0 6 試料 (N = 2 7) における遺伝子解析に用いた。帰無仮説は、遺伝子型変数に関する係数がゼロに等しいことであり、対応する p 値を示した。帰無仮説の棄却は、遺伝子型が、特定の臨床的エンドポイントにより測定されるセクキヌマブに対する反応の予測因子であったと結論することを意味するものである。

【0219】

プラセボームにおける 1 例の患者のみが A C F R 5 0 に達し、2 例のみが A C R 2 0

50

に達した。結果として、プラセボアームにおける解析は行わなかった。

【0220】

すべての統計的検定は、SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) で行った。6週目/24週目における有効性変数ACR20、ACR50及びACR70は、有効性エンドポイントを従属変数とし、SNP又はHLA対立遺伝子群遺伝子型(上でコード化した)を独立変数(固定効果)として、Lancasterのmid-p補正を用いたロジスティック回帰直接確率検定(SAS 9.2 PROC LOGISTIC)を用いて別個に解析した。6週目/24週目における有効性変数DAS28は、有効性エンドポイントを従属変数とし、SNP又はHLA対立遺伝子群遺伝子型(上でコード化した)を独立変数(固定効果)とし、ベースラインDAS28スコア及び性を固定効果共変量として、ANCOVAモデル(SAS 9.2 PROC GLM)を用いて別個に解析した。

10

【実施例3】

【0221】

PsA試験CAIN457A2206におけるPG解析の結果

実施例3.1:セクキヌマブ治療患者における遺伝子変異体とセクキヌマブの有効性と
の関連性

19例のSNP及び2例のHLA対立遺伝子群を含む合計21例の遺伝子多型を有効性
エンドポイントとの関連性について検定した。PsA又は関連疾患との関連性の強い証拠
を報告している刊行物に基づいて15例の遺伝子多型を解析に選択し、仮説は、疾患SN
Pが、治療に対する差別的反応をもたらし得る異なる疾患サブタイプを同定し得るとい
うことである。6例のさらなる遺伝子多型を、他の適応症におけるセクキヌマブとのそれら
の関連性に基づいて解析に選択した。

20

【0222】

21例の変異体のうち、SNP rs240993T対立遺伝子が最良のp値を有し、
27例のセクキヌマブ治療患者における24週目のより低い百分率ACR50との関連性
について0.015の名目p値(表7)を有する。このSNPは、24週目のACR70
(p値=0.021、表7)及び6週目のDAS28(p値=0.057、表6)とも関
連する。少なくとも1つのrs240993T対立遺伝子を有する患者は、rs2409
93T対立遺伝子を運ばないPsA患者と比べて反応の低減を示す。SNP rs240
993T対立遺伝子と乾癬疾患との関連性は、このSNPを遺伝子TRAF3IP2と関
連付けた、乾癬コンソーシアム及びWellcome Trust症例対照コンソーシ
アム2(Strangeら、2010年)により確認された。TRAF3IP2は、IL17依存性N
F- κ B活性化及びTh17媒介性炎症反応に必須のアダプタータンパク質であるACT
1をコードする(Mayら(2011年) Nat Immunol., 12巻(9号)、813~5頁)。注目すべきこ
とに、このSNPは、TRAF3IP2のすぐ下流の遺伝子である、REV3L遺伝子の
イントロン領域に物理的に位置する。図2に示すように、高いR二乗値及び低い組換え率
により示されたようにREV3L及びTRAF3IP2にわたり高い連鎖平衡領域が存在
する。仮説は、rs240993がTRAF3IP2遺伝子における原因となるSNPを
タグ付けし得るということである。

30

40

【0223】

HLA-DRB1*04対立遺伝子群も、24週目にACR70(p値=0.016)
及びACR50(p値=0.050)との名目上有意な関連性を示した(表7)。HLA
-DRB1*04対立遺伝子群とPsAにおけるセクキヌマブ反応との関連性は、RAに
おいて認められた(PCIT出願番号PCIT/US2011/064307、参照によりそ
の全体として本明細書に組み込まれる)のと同じ傾向にある。少なくとも1つのHLA-
DRB1*04対立遺伝子を運ぶ患者は、HLA-DRB1*04対立遺伝子を運ばない
PsA患者と比べてセクキヌマブに対する改善された反応を示す。

【0224】

さらに、腫瘍壊死因子様配位子(TL1A)遺伝子のイントロンにおけるSNP rs

50

4 2 6 3 8 3 9 A 対立遺伝子は、6週目におけるより高い百分率の A C R 5 0 (p 値 = 0 . 0 3 4、表 6) 及び 2 4 週目における A C R 7 0 (p 値 = 0 . 0 5 6、表 7) と関連している。少なくとも1つの r s 4 2 6 3 8 3 9 A 対立遺伝子を運ぶ患者は、r s 4 2 6 3 8 3 9 A 対立遺伝子を運ばない P s A 患者と比べてセクキヌマブに対する改善された反応を示す。r s 4 2 6 3 8 3 9 G 対立遺伝子は、炎症性腸疾患に対する感受性と関連することが確認された (Barrettら (2008年) Nat Genet.、40巻(8号)、955~62頁)。この多型はまた、16例のセクキヌマブ治療患者における糞便カルプロテクチン (S 1 0 0 A 8 / S 1 0 0 A 9) 反応との高度に有意な関連性を示した (多重比較のためのボンフェロニ補正の後の並べかえ検定において p = 0 . 0 0 0 3 5)。我々は、マイナー対立遺伝子 A の非存在がクローン病を有する患者における悪化 (すなわち、糞便カルプロテクチン濃度の増加) (データは示さず) と関連することを以前に確認したが、これは、P s A 患者においてここで認めたのと同じ傾向である。T L 1 A 遺伝子は、様々な自己免疫炎症性過程における病原性 T 細胞を促進するサイトカインをコードする (Bayryら (2010年) Nat Rev Rheumatol.、6巻(2号)、67~8頁)。

10

【 0 2 2 5 】

最後に、I L 1 7 A の 3 ' U T R 領域における S N P r s 7 7 4 7 9 0 9 は、6週目における A C R 7 0 と関連する (p 値 = 0 . 0 3 1、表 6)。しかし、r s 7 7 4 7 9 0 9 と P s A におけるセクキヌマブ反応との関連性は、慢性関節リウマチを有する患者で認められた関連性と逆方向である (データは示さず)。

20

【 0 2 2 6 】

【 表 4 】

30

40

| 変異体 | 遺伝子 | ACR20 OR (p) | ACR50 OR (p) | ACR70 OR (p) | DAS28係数推定値 (p) |
|-------------|---------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| HLA-C*0602 | HLA-C | 1.77 (0.40) | 2.58 (0.19) | 6.67 (0.04) | -0.56 (0.14) |
| HLA-DRB1*04 | HLA-DRB1 | 4.66 (0.20) | 3.59 (0.43) | 2.22 (0.79) | -0.57 (0.38) |
| rs20541 | IL13 | 0.66 (0.54) | 0.30 (0.26) | NC (0.10) | 0.19 (0.71) |
| rs1974226 | IL17A | 1.53 (0.46) | 0.6 (0.62) | 0.56 (0.56) | 0.46 (0.21) |
| rs11209026 | IL23R | 0.8 (0.88) | 1.31 (0.61) | 4.50 (0.14) | -0.28 (0.42) |
| rs2082412 | IL12B | NC (0.10) | NC (0.35) | NC (0.69) | 0.97 (0.17) |
| rs17728338 | TNIP1 | 1.29 (0.80) | 0.94 (0.77) | 2.22 (0.79) | 0.32 (0.59) |
| rs610604 | TNFAIP3 | NC (0.33) | NC (0.33) | NC (0.63) | 0.2 (0.81) |
| rs2066808 | STAT2/IL23A | 0.85 (0.89) | 0.64 (0.63) | 1.13 (0.84) | 0.32 (0.32) |
| rs2201841 | IL23R | 0.36 (0.44) | NC (0.17) | NC (0.34) | 1.45 (0.019) |
| rs495337 | SPATA2/ZNF313 | 1.5 (0.46) | 2.11 (0.24) | 3.93 (0.05) | -0.22 (0.52) |
| rs4085613 | LCE3A/LCE3D | 1.00 (0.89) | 1.45 (0.6) | 1.00 (0.85) | -0.35 (0.26) |
| rs10484554 | HLA-C/HLA-B | 1.93 (0.24) | 0.76 (0.66) | 1.50 (0.59) | -0.09 (0.77) |
| rs7747909 | IL17A | 1.33 (0.68) | 2.10 (0.28) | 5.06 (0.031) | -0.46 (0.14) |
| rs4263839 | TL1A | 1.53 (0.62) | 8.22 (0.034) | 1.78 (0.49) | -0.57 (0.13) |
| rs30187 | ERAP1 | 1.21 (0.88) | (0.86) | 1.94 (0.58) | -0.14 (0.70) |
| rs27434 | ERAP1 | 1.49 (0.57) | 4.64 (0.13) | 4.66 (0.25) | -0.51 (0.24) |
| rs27524 | ERAP1 | 0.94 (0.88) | 0.65 (0.63) | 1.51 (0.56) | -0.01 (0.97) |
| rs33980500 | TRAF3IP2 | 0.55 (0.50) | NC (0.08) | NC (0.37) | 0.09 (0.88) |
| rs240993 | TRAF3IP2 | 0.30 (0.13) | 0.19 (0.17) | 0.90 (0.81) | 0.73 (0.057) |
| rs12188300 | IL12B | 0.93 (0.86) | 0.48 (0.55) | NC (0.25) | 0.54 (0.19) |

表6に6週目におけるACR20、ACR50、ACR70及びDAS28に対する各遺伝子変異体の関連性検定によるp値を示す(NC:ORを計算可能でない)。

【 0 2 2 7 】

【表5】

| 変異体 | 遺伝子 | ACR20 OR (p) | ACR50 OR (p) | ACR70 OR (p) | DAS28係数推定値 (p) |
|-------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| HLA-C*0602 | HLA-C | 1.40 (0.63) | 1.44 (0.58) | 0.25 (0.30) | -0.4 (0.20) |
| HLA-DRB1*04 | HLA-DRB1 | 1.79 (0.48) | 6.7 (0.050) | 14.9 (0.016) | -0.46 (0.37) |
| rs20541 | IL13 | 0.54 (0.54) | 0.30 (0.26) | 0.53 (0.80) | 0.01 (0.98) |
| rs1974226 | IL17A | 1.07 (0.88) | 0.32 (0.24) | 0.5 (0.57) | 0.06 (0.85) |
| rs11209026 | IL23R | 1.39 (0.66) | 0.80 (0.87) | 0.56 (0.57) | -0.2 (0.49) |
| rs2082412 | IL12B | 2.36 (0.40) | NC (0.35) | NC (0.34) | 0.56 (0.35) |
| rs17728338 | TNIP1 | 1.09 (0.79) | 0.94 (0.77) | NC (0.35) | 0.12 (0.81) |
| rs610604 | TNFAIP3 | 2.45 (0.34) | 2.21 (0.59) | 3.15 (0.13) | -0.12 (0.77) |
| rs2066808 | STAT2/IL23A | 0.31 (0.09) | 0.70 (0.60) | 0.37 (0.30) | 0.3 (0.30) |
| rs2201841 | IL23R | 0.30 (0.46) | NC (0.17) | NC (0.35) | 0.72 (0.17) |
| rs495337 | SPATA2/ZNF313 | 1.10 (0.88) | 1.88 (0.41) | 1.27 (0.86) | -0.32 (0.27) |
| rs4085613 | LCE3A/LCE3D | 1.00 (0.89) | 1.00 (0.88) | 1.62 (0.63) | -0.25 (0.33) |
| rs10484554 | HLA-C/HLA-B | 0.96 (0.89) | 0.83 (0.8) | 0.61 (0.61) | 0 (0.99) |
| rs7747909 | IL17A | 1.52 (0.49) | 1.41 (0.65) | 0.23 (0.22) | -0.32 (0.23) |
| rs4263839 | TL1A | 2.34 (0.25) | 3.7 (0.094) | 6.53 (0.056) | -0.56 (0.071) |
| rs30187 | ERAP1 | 1.77 (0.46) | 0.63 (0.60) | 0.46 (0.55) | 0 (0.99) |
| rs27434 | ERAP1 | 1.10 (0.85) | 1.99 (0.53) | 0.80 (0.81) | -0.02 (0.96) |
| rs27524 | ERAP1 | 0.70 (0.67) | 0.65 (0.63) | 0.47 (0.37) | 0.12 (0.68) |
| rs33980500 | TRAF3IP2 | 0.66 (0.82) | NC (0.18) | NC (0.38) | 0.82 (0.11) |
| rs240993 | TRAF3IP2 | 0.47 (0.26) | 0.1 (0.015) | 0.08 (0.021) | 0.67 (0.029) |
| rs12188300 | IL12B | 0.56 (0.60) | 0.60 (0.57) | 0.89 (0.81) | 0.01 (0.97) |

表7に24週目におけるACR20、ACR50、ACR70及びDAS28に対する各遺伝子変異体の関連性検定によるp値を示す(NC:ORを計算可能でない)。

【0228】

実施例3.2: セクキヌマブ治療PsA患者におけるセクキヌマブ反応に対するSNP rs240993 (TRAF3IP2に関連する) 対立遺伝子の効果

27例のセクキヌマブ治療患者のうち9例は、rs240993メジャー対立遺伝子Cの2つのコピーを有する。表8に示すように、rs240993メジャー対立遺伝子Cの2つのコピーを運ぶ個体は、24週目に最高のACR20、ACR50及びACR70反応率を有し、異型接合個体(T対立遺伝子の1つのコピー及びC対立遺伝子の1つのコピーを運ぶ)がこれに続く。rs240993マイナー対立遺伝子T (rs240993非応答対立遺伝子)の2つのコピーを運ぶ患者は、24週目に最低のACR20、ACR50及びACR70反応率を有する。

【0229】

【表6】

| セクキヌマブアームにおける エンドポイントに達した患者 の数/百分率 | rs240993 CC | rs240993 C T | rs240993 TT | 全体 |
|--|----------------|-----------------|----------------|----------|
| | (n=9) | (n=16) | (n=2) | (n=27) |
| ACR20 (N/%) | 5 (56%) | 8 (50%) | 0 | 13 (48%) |
| ACR50 (N/%) | 5 (56%) | 2 (13%) | 0 | 7 (26%) |
| ACR70 (N/%) | 4 (44%) | 1 (6%) | 0 | 5 (19%) |

表8にrs240993非応答対立遺伝子の遺伝子型群によりグループ分けした24週目に所定のエンドポイント(ACR20、ACR50、ACR70)に達したセクキヌマブ治療患者の数及び百分率を示す。

【0230】

10

20

30

40

50

実施例 3.3 : セクキヌマブ治療 P s A 患者におけるセクキヌマブ反応に対する H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子群の効果

27例のセクキヌマブ治療患者のうちの5例は、H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子群の少なくとも1つのコピーを運ぶ。表9に示すように、H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを運ぶ個体は、24週目により良好な A C R 2 0、A C R 5 0 及び A C R 7 0 反応率を有する。H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子を運ばない患者は、24週目により低い A C R 2 0、A C R 5 0 及び A C R 7 0 反応率を有する。

【0231】

【表7】

| セクキヌマブアームにおけるエンドポイントに達した患者の数/百分率 | HLA-DRB1*04 キャリアー | HLA-DRB1*04 非キャリアー | 全体 |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|----------|
| | (n=5) | (n=22) | (n=27) |
| ACR20 (N/%) | 3 (60%) | 10 (45%) | 13 (48%) |
| ACR50 (N/%) | 3 (60%) | 4 (18%) | 7 (26%) |
| ACR70 (N/%) | 3 (60%) | 2 (9%) | 5 (19%) |

表9にHLA-DRB1*04対立遺伝子の遺伝子型群によりグループ分けした24週目に所定のエンドポイント(ACR20、ACR50、ACR70)に達したセクキヌマブ治療患者の数及び百分率を示す。

【0232】

実施例 3.4 : セクキヌマブ治療 P s A 患者におけるセクキヌマブ反応に対する S N P r s 2 4 0 9 9 3 (T R A F 3 I P 2 に関連する) 対立遺伝子と H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子群との組合せの効果

27例のセクキヌマブ治療患者のうちの12例は、r s 2 4 0 9 9 3 マイナー対立遺伝子 C の2つのコピー又は H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを運ぶ。表10に示すように、r s 2 4 0 9 9 3 マイナー対立遺伝子 C の2つのコピー又は H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを運ぶ個体は、24週目により良好な A C R 2 0、A C R 5 0 及び A C R 7 0 反応率を有する。r s 2 4 0 9 9 3 C C 遺伝子型又は H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを運ばない患者は、24週目により低い A C R 2 0、A C R 5 0 及び A C R 7 0 反応率を有する。

【0233】

【表8】

| セクキヌマブアームにおけるエンドポイントに達した患者の数/百分率 | rs240993CC/HLA-D RB1*04キャリアー | rs240993CC/HLA- DRB1*04非キャ リアー | 全体 |
|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|----------|
| | (n=12) | (n=15) | (n=27) |
| ACR20 (N/%) | 6 (50%) | 7 (47%) | 13 (48%) |
| ACR50 (N/%) | 6 (50%) | 1 (7%) | 7 (26%) |
| ACR70 (N/%) | 5 (42%) | 0 (0%) | 5 (19%) |

表10にrs240993T及びHLA-DRB1*04の複合遺伝子型群によりグループ分けした24週目に所定のエンドポイント(ACR20、ACR50、ACR70)に達したセクキヌマブ治療患者の数及び百分率を示す。

【0234】

実施例 3.5 : セクキヌマブ治療 P s A 患者におけるセクキヌマブ反応に対する T L 1 A S N P r s 4 2 6 3 8 3 9 対立遺伝子の効果

27例のセクキヌマブ治療患者のうちの14例は、r s 4 2 6 3 8 3 9 マイナー対立遺伝子 A の少なくとも1つのコピーを運ぶ。表11に示すように、r s 4 2 6 3 8 3 9 マイ

10

20

30

40

50

ナー対立遺伝子 A (rs 4 2 6 3 8 3 9 応答対立遺伝子) の 2 つのコピーを運ぶ個体は、24週目に最高の ACR20、ACR50 及び ACR70 反応率を有し、異型接合個体 (G 対立遺伝子の 1 つのコピー及び A 対立遺伝子の 1 つのコピーを運ぶ) がこれに続く。rs 4 2 6 3 8 3 9 マイナー対立遺伝子 A を運ばない患者は、24週目に最低の ACR20、ACR50 及び ACR70 反応率を有する。

【 0 2 3 5 】

【 表 9 】

| セクキヌマブアームにおける エンドポイントに達した患者 の数/百分率 | rs4263839 GG | rs4263839 GA | rs4263839 AA | 全体 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|----------|
| | (n=13) | (n=13) | (n=1) | (n=27) |
| ACR20 (N/%) | 5 (38%) | 7 (54%) | 1 (100%) | 13 (48%) |
| ACR50 (N/%) | 2 (15%) | 4 (31%) | 1 (100%) | 7 (26%) |
| ACR70 (N/%) | 1 (8%) | 3 (23%) | 1 (100%) | 5 (19%) |

10

表11にrs4263839リスク対立遺伝子の遺伝子型群によりグループ分けした24週目に所定のエンドポイント(ACR20、ACR50、ACR70)に達したセクキヌマブ治療患者の数及び百分率を示す。

【 実施例 4 】

20

【 0 2 3 6 】

P G x に関する及び P s A 試験 C A I N 4 5 7 2 2 0 6 における結論

我々は、少なくとも1つの rs 2 4 0 9 9 3 T 対立遺伝子を運ぶ P s A 患者が少なくとも1つの rs 2 4 0 9 9 3 T 対立遺伝子を運ばない P s A 患者と比べてセクキヌマブに対する反応の低減を示すこと、少なくとも1つの H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子を運ぶ P s A 患者が少なくとも1つの H L A - D R B 1 * 0 4 対立遺伝子を運ばない P s A 患者と比べてセクキヌマブに対する改善された反応を示すこと、及び少なくとも1つの rs 4 2 6 3 8 3 9 A 対立遺伝子を運ぶ P s A 患者が少なくとも1つの rs 4 2 6 3 8 3 9 A 対立遺伝子を運ばない P s A 患者と比べてセクキヌマブに対する改善された反応を示すことを示した。これらの薬理遺伝学的所見は、特定の SNP が患者が P s A 疾患を発現する可能性の増大と関連し得るという事実のみに基づいて予測することができなかった。例えば、表6及び7に示すように、rs 1 2 1 8 8 3 0 0、rs 3 3 9 8 0 5 0 0、rs 2 0 5 4 1、rs 2 0 6 6 8 0 8 等を含む、P s A 疾患と関連する様々な他の SNP は、セクキヌマブによる I L - 1 7 拮抗作用に対する P s A 患者の反応を予測しなかった。予測が不可能であることの欠如のさらなる例として、共有エピトープ (S E) をコードする H L A - D R B 1 対立遺伝子が慢性関節リウマチ (R A) の発現のより高いリスクをもたらすことは、周知である (Gonzalez-Gay ら (2002年) Sem. Arthritis. Rheum.、31巻、355~60頁、Fries ら (2002年) Arthritis and Rheumatism、46巻、2320~29頁、van der Helm-van Mil ら (2006年) Arthritis and Rheum.、54巻、1117~21頁)。しかし、S E を用いて患者がセクキヌマブによる治療に良好な反応を示す可能性の増大を予測することができる (参照によりその全体として本明細書に組み込まれる、P C T 出願番号 P C T / U S 2 0 1 1 / 0 6 4 3 0 7) にもかかわらず、S E の運搬が、R A 患者がエタネルセプト及びインフリキシマブなどの T N F アルファアンタゴニストによる治療に反応するかどうかを予測しないことは、一般的に受け入れられている (Emery 及び Dorner (2011年) Ann. Rheum. Dis.、70巻、2063~2070頁、Potter ら (2009年) Ann. Rheum. Dis.、68巻、69~74頁)。したがって、患者が特定の疾患に関連する対立遺伝子を運ぶかどうかのみに基づいて患者が薬物にどのように反応するかを予測することはできない。

30

40

患者が rs 240993 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて治療上有効量の IL-17 アンタゴニストを患者に選択的に投与することを特徴とする、請求項 1 に記載の使用のための IL-17 アンタゴニスト。

【請求項 5】

PsA 患者の治療における使用のための IL-17 アンタゴニストであって、

a) 患者が、HLA-DRB1*04 対立遺伝子群の対立遺伝子を有すること、rs 4263839 応答対立遺伝子を有すること、または rs 240993 非応答対立遺伝子を有さないことに基づいて IL-17 アンタゴニストによる治療のために患者を選択すること、および

b) その後、治療上有効量の IL-17 アンタゴニストを患者に投与することを特徴とする前記アンタゴニスト。

【請求項 6】

患者からの生物学的試料を、患者を治療のために選択する前に、HLA-DRB1*04 対立遺伝子群の対立遺伝子、rs 4263839 応答対立遺伝子、または rs 240993 非応答対立遺伝子の存在についてアッセイする、請求項 5 に記載の使用のための IL-17 アンタゴニスト。

【請求項 7】

HLA-DRB1*04 対立遺伝子群の対立遺伝子、rs 4263839 応答対立遺伝子、若しくは rs 240993 非応答対立遺伝子の核酸産物を生物学的試料からアッセイし；HLA-DRB1*04 対立遺伝子群の対立遺伝子、rs 4263839 応答対立遺伝子、若しくは rs 240993 非応答対立遺伝子のポリペプチド産物を生物学的試料からアッセイし；または HLA-DRB1*04 対立遺伝子群の対立遺伝子、rs 4263839 応答対立遺伝子、若しくは rs 240993 非応答対立遺伝子の等価遺伝子マーカーを生物学的試料からアッセイする、請求項 6 に記載の使用のための IL-17 アンタゴニスト。

【請求項 8】

HLA-DRB1*04 対立遺伝子群の対立遺伝子、rs 4263839 応答対立遺伝子、または rs 240993 非応答対立遺伝子のゲノム配列を生物学的試料からアッセイする、請求項 6 または 7 のいずれかに記載の使用のための IL-17 アンタゴニスト。

【請求項 9】

患者からの生物学的試料を、rs 240993 非応答対立遺伝子の存在についてアッセイする、請求項 6 から 8 のいずれかに記載の使用のための IL-17 アンタゴニスト。

【請求項 10】

患者からの生物学的試料を、rs 4263839 応答対立遺伝子の存在についてアッセイする、請求項 6 から 8 のいずれかに記載の使用のための IL-17 アンタゴニスト。

【請求項 11】

患者からの生物学的試料を、HLA-DRB1*04 対立遺伝子群の対立遺伝子の存在についてアッセイする、請求項 6 から 8 のいずれかに記載の使用のための IL-17 アンタゴニスト。

【請求項 12】

生物学的試料を、HLA-C*0602、rs 20541、rs 1974226、rs 11209026、rs 2082412、rs 17728338、rs 610604、rs 2066808、rs 2201841、rs 495337、rs 4085613、rs 10484554、rs 7747909、rs 30187、rs 27434、rs 27524、rs 33980500 及び rs 12188300 からなる群から選択される少なくとも 1 つの候補 PsA 応答マーカーの存在についてさらにアッセイする、請求項 6 から 11 のいずれか一項に記載の使用のための IL-17 アンタゴニスト。

【請求項 13】

生物学的試料が滑液、血液、血清、糞便、血漿、尿、涙液、唾液、脳脊髄液、白血球試料及び組織試料からなる群から選択される、請求項 6 から 12 のいずれか一項に記載の使

用のための I L - 17 アンタゴニスト。

【請求項 14】

生物学的試料が、ノーザンブロット解析、ポリメラーゼ連鎖反応 (P C R)、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R)、TaqManを用いたアッセイ、直接配列決定法、動的対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション、高密度オリゴヌクレオチド S N P アレイ、制限断片長多型 (R F L P) アッセイ、プライマー伸長アッセイ、オリゴヌクレオチドリガーゼアッセイ、一本鎖高次構造多型の解析、温度勾配ゲル電気泳動 (T G G E)、変性高速液体クロマトグラフィー、高分解能溶融分析、DNAミスマッチ結合タンパク質アッセイ、S N P L e x (登録商標)、キャピラリー電気泳動、サザンブロット、免疫検定、免疫組織化学、E L I S A、フローサイトメトリ、ウエスタンブロット、H P L C 及び質量分析からなる群から選択される技術を用いてアッセイされる、請求項 6 から 13 のいずれか一項に記載の使用のための I L - 17 アンタゴニスト。

【請求項 15】

I L - 17 アンタゴニストを、

a) 約 10 mg / kg の I L - 17 アンタゴニスト用量で患者に 3 回静脈内投与し、前記用量のそれぞれは隔週に投与され、その後、約 75 mg ~ 約 300 mg の I L - 17 アンタゴニストを患者に月 1 回皮下投与し；または
b) 約 75 mg ~ 約 300 mg I L - 17 アンタゴニストの用量で患者に 5 回静脈内投与し、前記用量のそれぞれは週 1 回投与され、その後、約 75 mg ~ 約 300 mg I L - 17 アンタゴニストを患者に月 1 回皮下投与する、
請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の使用のための I L - 17 アンタゴニスト。

【請求項 16】

I L - 17 アンタゴニストが、

a) L e u 7 4、T y r 8 5、H i s 8 6、M e t 8 7、A s n 8 8、V a l 1 2 4、T h r 1 2 5、P r o 1 2 6、I l e 1 2 7、V a l 1 2 8、H i s 1 2 9 を含む I L - 17 のエピトープに結合する I L - 17 抗体、
b) T y r 4 3、T y r 4 4、A r g 4 6、A l a 7 9、A s p 8 0 を含む I L - 17 のエピトープに結合する I L - 17 抗体、
c) 2 つの成熟 I L - 17 タンパク質鎖を有する I L - 17 ホモ二量体のエピトープに結合する I L - 17 抗体 (前記エピトープは、1 つの鎖上の L e u 7 4、T y r 8 5、H i s 8 6、M e t 8 7、A s n 8 8、V a l 1 2 4、T h r 1 2 5、P r o 1 2 6、I l e 1 2 7、V a l 1 2 8、H i s 1 2 9 及び他の鎖上の T y r 4 3、T y r 4 4、A r g 4 6、A l a 7 9、A s p 8 0 を含む)、
d) 2 つの成熟 I L - 17 タンパク質鎖を有する I L - 17 ホモ二量体のエピトープに結合する I L - 17 抗体 (前記エピトープは、1 つの鎖上の L e u 7 4、T y r 8 5、H i s 8 6、M e t 8 7、A s n 8 8、V a l 1 2 4、T h r 1 2 5、P r o 1 2 6、I l e 1 2 7、V a l 1 2 8、H i s 1 2 9 及び他の鎖上の T y r 4 3、T y r 4 4、A r g 4 6、A l a 7 9、A s p 8 0 を含む、I L - 17 結合性分子が約 100 ~ 200 p M の K_D を有し、I L - 17 結合性分子が約 23 ~ 約 35 日のインビボ半減期を有する)、並びに
e)
i) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H)、
i i) 配列番号 10 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L)、
i i i) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_H ドメイン及び配列番号 10 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、
i v) 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、
v) 配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される超可変領域を含む免疫グ

ロブリン V_L ドメイン、

v i) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、

v i i) 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びに配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、並びに

v i i i) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びに配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される超可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン

からなる群から選択される抗体を含む I L - 1 7 抗体

からなる群から選択される、請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の使用のための I L - 1 7 アンタゴニスト。

【請求項 1 7】

I L - 1 7 アンタゴニストがセクキヌマブである、請求項 1 から 1 6 のいずれかに記載の使用のための I L - 1 7 アンタゴニスト。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/041310

| | | |
|---|---|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
| INV. C12Q1/68 A61K39/395 C07K16/24 G01N33/564 ADD. | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12Q A61K C07K G01N | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | SEITZ M ET AL: "The -308 tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients", RHEUMATOLOGY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, LONDON, GB, vol. 46, no. 1, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 93-96, XP002443556, ISSN: 1462-0324, DOI: 10.1093/RHEUMATOLOGY/KEL175 | 1,5-10, 14-20, 24-30, 34-38 |
| A | the whole document | 2-4, 11-13, 21-23, 31-33 |
| | ----- | -/-- |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. |
| * Special categories of cited documents : | | |
| <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | | <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 2 August 2012 | | 08/08/2012 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Pinta, Violaine |

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/US2012/041310 |
|---|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO 2008/156865 A2 (SCHERING CORP [US]; BOWMAN EDWARD PAUL [US]; CHAO CHENG-CHI [US]; CHEN) 24 December 2008 (2008-12-24) the whole document ----- | 1-38 |
| A | WO 2011/014349 A1 (CENTOCOR ORTHO BIOTECH INC [US]; WAGNER CARRIE [US]; VISVANATHAN SUDHA) 3 February 2011 (2011-02-03) the whole document ----- | 1-38 |
| A | RAHMAN P ET AL: "Psoriatic arthritis: Genetic susceptibility and pharmacogenetics", PHARMACOGENOMICS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 9, no. 2, 1 January 2008 (2008-01-01) , pages 195-205, XP008097688, ISSN: 1462-2416, DOI: 10.2217/14622416.9.2.195 the whole document table 1 ----- | 1-38 |
| A | AMY STRANGE ET AL: "A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1", NATURE GENETICS, vol. 42, no. 11, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 985-990, XP55033905, ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/ng.694 cited in the application the whole document table 2 ----- | 1-38 |
| A | GLADMAN ET AL: "HLA-DRB1*04 alleles in psoriatic arthritis: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls.", HUMAN IMMUNOLOGY, vol. 62, no. 11, 1 November 2001 (2001-11-01), pages 1239-1244, XP55034030, ISSN: 0198-8859 the whole document table 3 ----- ----- -/-- | 1-38 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/US2012/041310 |
|---|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|---|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A,P | H.L. HÉBERT ET AL: "Genetic susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: implications for therapy", BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 166, no. 3, 1 March 2012 (2012-03-01), pages 474-482, XP55034281, ISSN: 0007-0963, DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10712.x the whole document table 2 | 1-38 |
| E | ----- WO 2012/082573 A1 (NOVARTIS AG [CH]; PAULDING CHARLES [US]; WANG YING [US]; WRIGHT TIMOTH) 21 June 2012 (2012-06-21) cited in the application the whole document page 41 ----- | 1,2, 5-10,13, 14, 16-20, 22, 24-30, 33-38 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/041310

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|--|--|
| WO 2008156865 A2 | 24-12-2008 | AU 2008266745 A1 CA 2690568 A1 CN 101932935 A CO 6351824 A2 EP 2171449 A2 JP 2010530972 A US 2010239590 A1 WO 2008156865 A2 | 24-12-2008 24-12-2008 29-12-2010 20-12-2011 07-04-2010 16-09-2010 23-09-2010 24-12-2008 |
| WO 2011014349 A1 | 03-02-2011 | AU 2010276665 A1 CA 2769462 A1 CN 102576015 A EP 2460007 A1 US 2012178100 A1 WO 2011014349 A1 | 23-02-2012 03-02-2011 11-07-2012 06-06-2012 12-07-2012 03-02-2011 |
| WO 2012082573 A1 | 21-06-2012 | NONE | |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | | | F I | | | テーマコード(参考) |
|----------------------|------------------|--|---------|--------|--|------------|
| G 0 1 N 33/53 | (2006.01) | | A 6 1 K | 39/395 | | N |
| C 1 2 N 15/09 | (2006.01) | | G 0 1 N | 33/53 | | M |
| C 1 2 Q 1/68 | (2006.01) | | C 1 2 N | 15/00 | | A |
| | | | C 1 2 Q | 1/68 | | A |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA

(72) 発明者 ワン, イン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, シドニー ストリート 4 5
 , ノバルティス インスティテュート フォー バイオメディカル リサーチ, インク.

F ターム(参考) 4B024 AA01 CA01 CA09 CA11 CA20 HA08
 4B063 QA13 QA18 QQ03 QQ08 QQ42 QQ52 QR08 QR32 QR35 QR42
 QR55 QR62 QS25
 4C084 AA17 MA17 MA66 NA14 ZA892 ZA962 ZC022
 4C085 AA13 AA14 BB31 CC03 CC23 EE01 GG02 GG04

| | | | |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译) | <无法获取翻译> | | |
| 公开(公告)号 | JP2015504430A5 | 公开(公告)日 | 2015-07-23 |
| 申请号 | JP2014542299 | 申请日 | 2012-06-07 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 瑞士商诺华公司 | | |
| 申请(专利权)人(译) | 诺华公司 | | |
| [标]发明人 | ワンイン | | |
| 发明人 | ワン,イン | | |
| IPC分类号 | A61K45/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P43/00 A61K39/395 G01N33/53 C12N15/09 C12Q1/68 | | |
| CPC分类号 | A61K2039/505 C07K16/244 C07K2317/21 C07K2317/76 C12Q1/6883 C12Q2600/106 C12Q2600/156 G01N33/564 A61K45/06 A61K2039/54 A61K2039/545 A61P17/06 A61P19/02 | | |
| FI分类号 | A61K45/00.ZNA A61P17/06 A61P19/02 A61P43/00.111 A61K39/395.D A61K39/395.N G01N33/53.M C12N15/00.A C12Q1/68.A | | |
| F-TERM分类号 | 4B024/AA01 4B024/CA01 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/CA20 4B024/HA08 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR42 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4C084/AA17 4C084/MA17 4C084/MA66 4C084/NA14 4C084/ZA892 4C084/ZA962 4C084/ZC022 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB31 4C085/CC03 4C085/CC23 4C085/EE01 4C085/GG02 4C085/GG04 | | |
| 代理人(译) | 小林 浩 铃木康仁 | | |
| 优先权 | 2011370 2011-11-21 IQ 61/624564 2012-04-16 US | | |
| 其他公开文献 | JP2015504430A | | |

摘要(译)

本公开内容涉及用于治疗银屑病关节炎 (PsA) 的新型预测方法和个体疗法。特别地, 本公开内容提供了基于患者对IL-17拮抗剂治疗具有有利反应的倾向, 选择性地筛选IL-17拮抗剂 (例如IL-17抗体, 例如sekinumab) 至PsA患者的方法。通过给药给患有PsA的患者。本文还公开了用于预测患有PsA的患者对IL-17拮抗剂 (例如IL-17抗体, 例如sekinumab) 治疗有反应的可能性的诊断方法。