

(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2017-513937

(P2017-513937A)

(43) 公表日 平成29年6月1日(2017.6.1)

(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	4 B 0 6 3
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	Z N A A 4 C 0 8 4
C 0 7 K 16/24 (2006.01)	C 0 7 K 16/24	4 H 0 4 5
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-504289 (P2017-504289)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月8日 (2015.4.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年12月12日 (2016.12.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/052551
 (87) 国際公開番号 W02015/155710
 (87) 国際公開日 平成27年10月15日 (2015.10.15)
 (31) 優先権主張番号 61/978,604
 (32) 優先日 平成26年4月11日 (2014.4.11)
 (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 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100149010
 弁理士 星川 亮
 (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-13アンタゴニストを用いて喘息を選択的に治療する方法

(57) 【要約】

本開示は、喘息を治療するための新規な予測方法および個別療法を対象とする。具体的には、本開示は、患者がIL-13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遺伝的素因があることに基づいて、IL-13アンタゴニストを選択的に投与することによって喘息を有する患者を治療する方法に関する。また、喘息を有する患者がIL-13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のに有用な伝達できる形の情報、診断方法およびキットを本明細書で開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

喘息を有する患者を選択的に治療する方法であって、

i) A I R マーカー 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 からなる群から選択される少なくとも 1 つの A I R マーカーを有する患者を同定するステップと、

i i) その後、治療有効量の I L - 1 3 アンタゴニストを前記患者に投与するステップと

を含む方法。

【請求項 2】

前記同定するステップが、前記患者からの生物学的試料を前記群から選択される少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在についてアッセイすることを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

喘息を有する患者を選択的に治療する方法であって、

i v) 前記患者からの生物学的試料を A I R マーカー 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 からなる前記群から選択される少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在または非存在についてアッセイするステップと、

v) 前記試料中の前記群から選択される少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在を検出し、それにより、前記患者が前記 A I R マーカーについて陽性であることを判定するステップと、

20

v i) 陽性である前記患者に治療有効量の I L - 1 3 アンタゴニストを選択的に投与するステップと

を含む方法。

【請求項 4】

前記 A I R マーカーが同型接合または異型接合型で存在するかどうかを判定するステップをさらに含み、同型接合型の前記少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在が、前記患者が前記 A I R マーカーについて陽性であることを決定づける、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記 A I R マーカーが A I R マーカー 3 および A I R マーカー 7 からなる群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 6】

前記患者が前記 A I R マーカーについて同型接合または異型接合であるかを判定するステップと、治療有効量の I L - 1 3 アンタゴニストを

A I R マーカー 3 および A I R マーカー 7 の一方について同型接合であり、他方について異型接合であるか、

A I R マーカー 3 および A I R マーカー 7 の両方について同型接合であるか、または

A I R マーカー 3 について同型接合である

前記患者に選択的に投与するステップとを

さらに含む、請求項 1、2、3 および 4 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 7】

喘息を有する患者が I L - 1 3 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、前記患者からの生物学的試料を A I R マーカー 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 からなる群から選択される少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在または非存在についてアッセイするステップを含み、

a) 前記少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在が、前記患者が前記 I L - 1 3 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し、

b) 前記少なくとも 1 つの A I R マーカーの非存在が、前記患者が前記 I L - 1 3 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、方法。

【請求項 8】

50

喘息を有する患者が I L - 1 3 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、前記患者からの生物学的試料を同型接合型の A I R マーカー 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 からなる群から選択される少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在または非存在についてアッセイするステップを含み、

- a) 同型接合型の前記少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在が、前記患者が前記 I L - 1 3 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し、
- b) 同型接合型の前記少なくとも 1 つの A I R マーカーの非存在が、前記患者が前記 I L - 1 3 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、方法。

【請求項 9】

喘息を有する患者が I L - 1 3 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、

- a) 前記患者からの生物学的試料を少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在または非存在についてアッセイするステップと、

b) 前記 A I R マーカーが同型接合または異型接合型で存在するかを判定するステップとを含み、

同型接合型の前記少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在が、前記患者が前記 I L - 1 3 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し、前記少なくとも 1 つの A I R マーカーが

- i) それぞれ同型接合型で存在する A I R マーカー 3 および A I R マーカー 7、
- i i) 同型接合型で存在する A I R マーカー 3 および異型接合型の A I R マーカー 7

;

- a . 同型接合型で存在する A I R マーカー 7 および異型接合型の A I R マーカー 3

;

- b . 同型接合型の A I R マーカー 3

からなる群から選択される、方法。

【請求項 10】

前記アッセイするステップが、前記生物学的試料を前記少なくとも 1 つの A I R マーカーの核酸産物、または前記少なくとも 1 つの A I R マーカーのポリペプチド産物についてアッセイすることを含む、請求項 2 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記アッセイするステップが、前記生物学的試料を前記少なくとも 1 つの A I R マーカーのゲノム配列についてアッセイすることを含む、請求項 2 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記生物学的試料が、血液、血清、大便、血漿、尿、涙液、唾液および組織試料からなる群から選択される、請求項 2 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

アッセイするステップが、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 および質量分析からなる群から選択される技術を含む、請求項 2 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

I L - 1 3 アンタゴニストによる治療に対する喘息を有する患者の反応性を予測するた

10

20

30

40

50

めの伝達できる形の情報を作成する方法であって、

(a) 前記患者が請求項7、8または9に記載のIL-13アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を判定するステップと、

b) 前記判定するステップの結果を、伝達に用いる有形または無形媒体形式に記録するステップと

を含む方法。

【請求項15】

前記IL-13アンタゴニストが、競合を促進する条件下でIL-13への結合についてANTIBODY 01951/G12(配列番号14および16)と競合する、請求項1から14のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項16】

前記IL-13アンタゴニストが、ポリペプチドまたはその断片、抗体またはその抗原結合断片、Fab、ScFvである、請求項1から15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記IL-13アンタゴニストが、配列番号1の残基103~107として示されるFCPHKV(配列番号67)残基を含むIL-13のエピトープに結合する抗体またはその断片である、請求項1から16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記IL-13アンタゴニストが、配列番号20に示す重鎖および配列番号18に示す軽鎖を含む抗体である、請求項1から17のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項19】

前記IL-13アンタゴニストが、4週ごとに約50~1000mgの用量でi.v.投与される抗体である、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記IL-13アンタゴニストが、約100~200pMの K_D を有する、請求項1から19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記IL-13アンタゴニストが、約21日のin vivo半減期を有する、請求項1から20のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項22】

前記IL-13アンタゴニストが、

i. (a) 配列番号2または5に示す V_H CDR1s、(b) 配列番号3または6に示す V_H CDR2s、(c) 配列番号4または7に示す V_H CDR3s、(d) 配列番号8または11に示す V_L CDR1s、(e) 配列番号9または12に示す V_L CDR2s、(f) 配列番号10または13に示す V_L CDR3sからなるリストから選択される1つまたは複数のCDRを含む抗体、

ii. 配列番号2の重鎖可変領域CDR1; 配列番号3の重鎖可変領域CDR2; 配列番号4の重鎖可変領域CDR3; 配列番号8の軽鎖可変領域CDR1; 配列番号9の軽鎖可変領域CDR2; および配列番号10の軽鎖可変領域CDR3を含む抗体、

iii. 配列番号5の重鎖可変領域CDR1; 配列番号6の重鎖可変領域CDR2; 配列番号7の重鎖可変領域CDR3; 配列番号11の軽鎖可変領域CDR1; 配列番号12の軽鎖可変領域CDR2; および配列番号13の軽鎖可変領域CDR3を含む抗体、

40

iv. 配列番号14に示す重鎖可変領域および配列番号16に示す軽鎖可変領域を含む抗体、

v. 配列番号20に示す重鎖および配列番号18に示す軽鎖を含む抗体

からなる群から選択される抗体である、請求項1から21のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

配列表

本出願は、A S C I Iフォーマットで電子的に提出され、その全体として参照により組み込まれる配列表を含む。前記A S C I Iコピーは、2015年3月19日に作成され、P A T 0 5 6 2 1 7 - W O - P C T _ S L . t x tと名付けられ、サイズが40804バイトである。

【0002】

技術分野

本開示は、喘息を有する患者を治療するための予測方法、個別療法、伝達できる形の情報および方法を対象とする。

【0003】

開示の背景

喘息は、主要な世界的な健康上の負担である。既存の療法があるにもかかわらず、喘息には満たされていない重大な医療上の必要が依然として存在し、世界的に3億人が罹患していると推定されている。世界保健機関は、喘息によって毎年1500万の障害調整生命年が失われ、これが総世界負担の1%に相当することを推定している。年間の世界の死亡者数は、250,000人と推定された。コントロール不良喘息は、世界で600万人を超える患者数を有する。

【0004】

インターロイキン13 (IL-13) は、炎症性サイトカインの産生を促進し、単球上のMHCクラスIIおよびCD23発現を上方制御し、抗CD40依存性IgEクラススイッチを誘導し、B細胞におけるIgGおよびIgM合成を誘導する (Joshi BH, (2006), Vitam Horm; 74:479-504) 2型ヘルパーT細胞 (Th2)、マスト細胞、好酸球および好塩基球により産生されるサイトカインである (Kelly-Welch A, (2005), Sci STKE; 293:pcm8)。IL-13は、気道過敏性、アレルギー性炎症、組織好酸球増加、寄生虫除去、マスト細胞増殖症、IgE抗体合成、杯細胞化生、組織リモデリングおよび線維症を含む、いくつかの生物学的過程に重要な役割を果たすことが示された (Belperio JA, (2002) Am J Respir Cell Mol Biol; 27(4): 419-427; Brombacher F (2000) Bioassays; 22: 646-656; Wynn TA, (2000), Immunol Rev; 201: 156-67; Kolodnick JE, (2004), J Immunol; 172: 4068-4076)。特に、IL-13は、動物モデルにおけるアレルギー性喘息の主要なメディエーターであることが示された (Wills-Karp M, (1998), Science; 282: 2258-2261)。この所見は、抗IL-13 Abがマウスにおける喘息の進行を抑制することを示すデータ (Yang G, (2005), J Pharmacol Exp Ther; 313(1): 8-15) により補完された。IL-13は、反応性細胞上の2つの関連する受容体であるIL-13R1およびIL-13R2に結合する (Wills-Karp M, (2008), Sci Signal; 1(15) pe55)。IL-13R1は、IL-4R受容体サブユニットとの複合体を形成し、これが、JAK/STAT経路を経て、Th2依存性炎症に関与するエオタキシンおよび他の産物の発現を促進する転写因子として作用する、リン酸化STAT6にシグナルを伝達する。第2のIL-13R2受容体もIL-13に結合するが、アレルギーに関与するシグナルを発生しないように思われる。したがって、IL-13R1/IL-4R受容体複合体は、IL-13およびIL-4シグナル伝達経路の両方における主要な共通点を備えている。Ingram and Kraft (2012) J Allergy Clin Immunol 130(4): 829-842も参照のこと。

【0005】

国際公開第05007699号パンフレット、国際公開第07036745号パンフレット、国際公開第12049278号パンフレットおよび国際公開第08106116号パンフレットは、喘息の治療のための抗IL-13抗体および/またはIL-13アンタゴニストに言及している。

【0006】

異なる喘息表現型を明確にするバイオマーカーに関する進行中の研究が存在する (Wenzel SE (2012), Nat Med; 18(5): 716-725)。国際公開第12083132号パンフレットは、好酸球性炎症診断アッセイを使用することを含む、TH2経路阻害剤による治療に

10

20

30

40

50

反応する可能性がある喘息患者または呼吸器疾患患者を同定する方法に言及している。

【 0 0 0 7 】

Slager RE, (2012), J Allergy Clin Immunol; 130(2): 516-22は、IL - 4 阻害剤により治療した患者における喘息の増悪のリスクの低下に関連するIL - 4 R 受容体における一連の一塩基多型 (SNP) に言及している。国際公開第 1 1 1 5 6 0 0 0 号パンフレットは、突然変異ヒトIL - 4 タンパク質による治療のような、IL - 4 / IL - 1 3 (IL - 4 およびIL - 1 3) アンタゴニスト治療に対する起こりうる反応の指標としてのIL - 4 R 受容体における特定のSNPにおける主要な対立遺伝子を決定するための方法およびキットの使用に言及している。

【 0 0 0 8 】

開示の簡潔な概要

喘息の診断および治療に対するゲノム薬理的バイオマーカーアプローチとして、喘息を有する患者がIL - 1 3 アンタゴニストによる治療に反応するかどうかを予測するものとしての一塩基多型 (SNP) を同定する必要がある。IL - 1 3 アンタゴニストによる治療の前に、好ましい反応を示す可能性がある患者を同定することによってこれらの集団におけるIL - 1 3 拮抗作用のベネフィットを最大限にし、リスクを最小限にする喘息を有する患者向けの予測方法および個別療法を本明細書で提供する。本明細書で述べる本発明の方法は、特定の反応性遺伝子型を有する患者が、国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 5 4 7 7 号パンフレットにさらに記載されているヒトIgG1 / 抗IL - 1 3 モノクローナル抗体である、0 1 9 5 1 / G 1 2 抗体 (配列番号 1 4 および 1 6) による治療により喘息の増悪の頻度の実質的な低下を示したという発見に関連する。患者における反応性遺伝子型は、IL - 4 R 受容体遺伝子のSNPにおける固有の応答対立遺伝子であり、表 1 に示す。

【 0 0 0 9 】

【 表 1 】

表 1

AIR マーカー	SNP	5'	ヌクレオチド配列	配列 番号	RefSNP 対立遺 伝子
1	rs1110470		GAAGTTGGCAGGCCAGGACAACA[C/T]CGTCTGCCAAGCCATGGCAGTAGAC	22	C/T (REV)
2	rs3024530		TAAGGTATTTTGTATAGCAGCCT[A/G]TATGGACTAAGCTGACTTGTAACT	23	A/G (FWD)
3	rs1805010		CTGTGTCTGCAGAGCCACACGTGT[A/G]TCCCTGAGAACAACGGAGCGCGGG	24	A/G (FWD)
4	rs2239347		ACCCAGGTCCATATGTCCAGAGA[G/T]TGCCCTCCAATGGGAATGTGAGGA	25	G/T (REV)
5	rs1805011		AGGGATGACTTCCAGGAGGGAAGGG[A/C]GGGCATTGTGGCCCGCTAACAGAG	26	A/C (FWD)
6	rs1801275		GTCTCGCCCCACCAGTGGCTATC[A/G]GGAGTTGTACATGCGGTGGAGCAG	27	A/G (FWD)
7	rs8832		GCAACAGAGGACATGAAAAATTGCT[A/G]TGACTAAAGCAGGACAATTTGCTG	28	A/G (FWD)
8	rs1029489		CTGTATGGGAAACCAACCCAGA[C/T]GGCAAGTTCTTAACTCTTGATC	29	C/T (REV)
9	rs4787956		GCTTATGTCATCCTGACACCTACGC[A/G]GATGTCGGCTCGAATCCACTTTGCC	30	A/G (FWD)

【 0 0 1 0 】

表 1 に対応する rs 番号によって表したIL - 4 R 受容体のSNPヌクレオチド配列を示す。SNP配列は、以下でさらに詳細に述べるdbSNPデータベースにも収載されている。代替対立遺伝子をカッコ内に示す。発明の応答対立遺伝子を表 1 に太字で示し、それぞれ抗IL - 1 3 反応マーカー (以後「AIRマーカー」と呼ぶ。したがって、AIRマーカーという名称は、応答対立遺伝子のみに関するものであり、非応答対立遺伝子を除外する。この点に関しては、患者は、特定のAIRマーカーについて同型接合または

10

20

30

40

50

異型接合であり得ることがさらに認識される。したがって、例えば、A I R マーカー 3 について同型接合であると判定される患者は、r s 1 8 0 5 0 1 0 SNP について A A 遺伝子型を有するが、A I R マーカー 3 について異型接合である患者は、この SNP について A G 遺伝子型を有する。本発明の発明の方法においては、患者は、特定の A I R マーカーについて、したがって、応答対立遺伝子について陽性であり、この場合、患者は、応答対立遺伝子について同型接合または異型接合である。特定の A I R マーカーについて陰性である患者は、非応答対立遺伝子について同型接合である。例えば、A I R マーカー 3 について陰性である患者は、r s 1 8 0 5 0 1 0 SNP について G G を有する。

【 0 0 1 1 】

本発明は、喘息を有する患者を選択的に治療する方法であって、A I R マーカー 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 からなる群から選択される少なくとも 1 つの A I R マーカーを有する患者を同定するステップと、その後、治療有効量の I L - 1 3 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を提供する。

10

【 0 0 1 2 】

一実施形態において、同定するステップは、患者からの生物学的試料を前記群から選択される少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在についてアッセイすることを含む。

【 0 0 1 3 】

他の実施形態において、本発明は、喘息を有する患者を選択的に治療する方法であって、

i) 患者からの生物学的試料を A I R マーカー 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 からなる群から選択される少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在または非存在についてアッセイするステップと、

20

i i) 前記試料中の前記群から選択される少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在を検出し、それにより、患者が前記 A I R マーカーについて陽性であることを判定するステップと、

i i i) 陽性である患者に治療有効量の I L - 1 3 アンタゴニストを選択的に投与するステップとを含む方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

他の実施形態において、発明の方法は、前記 A I R マーカーが同型接合または異型接合型で存在するかどうかを判定するステップをさらに含み、同型接合型の少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在は、患者が前記 A I R マーカーについて陽性であることを決定づける。

30

【 0 0 1 5 】

他の実施形態において、A I R マーカーは、A i r マーカー 3 および A i r マーカー 1 0 からなる群から選択される。

【 0 0 1 6 】

他の実施形態において、発明の選択的治療方法は、患者が前記 A I R マーカーについて同型接合または異型接合であるかを判定するステップと、治療有効量の I L - 1 3 アンタゴニストを、A I R マーカー 3 および A I R マーカー 1 0 の一方について同型接合であり、他方について異型接合であるか、A I R マーカー 3 および 1 0 の両方について同型接合であるか、または A I R マーカー 3 について同型接合である患者に選択的に投与するステップとをさらに含む。

40

【 0 0 1 7 】

他の実施形態において、本発明は、喘息を有する患者が I L - 1 3 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を対象とする。1 つのそのような実施形態において、方法は、患者からの生物学的試料を A I R マーカー 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 からなる群から選択される少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在または非存在についてアッセイすることを含み、

a) 少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在が、患者が I L - 1 3 アンタゴニストによ

50

る治療に反応する可能性の増大を示し、

b) 少なくとも1つのAIRマーカーの非存在が、患者がIL-13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。

【0018】

他のそのような実施形態において、方法は、患者からの生物学的試料を同型接合型のAIRマーカー1、2、3、4、5、6、7、8および9からなる群から選択される少なくとも1つのAIRマーカーの存在または非存在についてアッセイするステップを含み、

a) 同型接合型の少なくとも1つのAIRマーカーの存在が、患者がIL-13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し、

b) 同型接合型の少なくとも1つのAIRマーカーの非存在が、患者がIL-13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。

10

【0019】

他のそのような実施形態において、方法は、

a) 患者からの生物学的試料を少なくとも1つのAIRマーカーの存在または非存在についてアッセイするステップと、

b) 前記AIRマーカーが同型接合または異型接合型で存在するかを判定するステップと

を含み、

同型接合型の少なくとも1つのAIRマーカーの存在が、患者がIL-13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し、前記少なくとも1つのAIRマーカーは

20

i) それぞれ同型接合型で存在するAIRマーカー3および7；

ii) 同型接合型で存在するAIRマーカー3および異型接合型のAIRマーカー7

；

iii) 同型接合型で存在するAIRマーカー7および異型接合型のAIRマーカー3；

iv) 同型接合型のAIRマーカー3

からなる群から選択される。

【0020】

他の実施形態において、アッセイするステップは、生物学的試料を少なくとも1つのAIRマーカーの核酸産物、または少なくとも1つのAIRマーカーのポリペプチド産物についてアッセイすることを含む。他の実施形態において、アッセイするステップは、生物学的試料を少なくとも1つのAIRマーカーのゲノム配列についてアッセイすることを含む。

30

【0021】

他の実施形態において、生物学的試料は、血液、血清、大便、血漿、尿、涙液、唾液および組織試料からなる群から選択される。

【0022】

他の実施形態において、アッセイするステップは、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ベースのアッセイ、直接配列決定、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)、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、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、SNPlex(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および質量分析からなる群から選択される技術を含む。

40

【0023】

他の実施形態において、本発明は、IL-13アンタゴニストによる治療に対する喘息を有する患者の反応性を予測するための伝達できる形の情報を作成する方法であって、上

50

述の本発明の方法により患者がIL-13アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を判定するステップと、判定するステップの結果を、伝達に用いる有形または無形媒体形式に記録するステップとを含む方法を対象とする。

【0024】

他の実施形態において、本発明の方法に用いるIL-13アンタゴニストは、競合を促進する条件下でIL-13への結合についてANTIBODY 01951/G12（配列番号14および16）と競合する。

【0025】

他の実施形態において、IL-13アンタゴニストは、ポリペプチドまたはその断片、抗体またはその抗原結合断片、Fab、ScFvである。

10

【0026】

他の実施形態において、IL-13アンタゴニストは、配列番号1の残基103~107として示されるFCPHKV（配列番号67）残基を含むIL-13のエピトープに結合する抗体またはその断片である。

【0027】

他の実施形態において、IL-13アンタゴニストは、ANTIBODY 01951/G12（配列番号14および16）である。

【0028】

他の実施形態において、IL-13アンタゴニストは、4週ごと（q4wk）に約50~1000mgの用量でi.v.投与される抗体である。他の実施形態において、IL-13アンタゴニストは、4週ごとに約75mgまたは750mgの用量でi.v.投与される抗体である。

20

【0029】

他の実施形態において、IL-13アンタゴニストは、約100~200pMの K_D を有する。他の実施形態において、アンタゴニストは、IL-13に対するより高い親和性を有し、100pM未満の K_D を示す。特定の実施形態において、IL-13アンタゴニストは、約140pMの K_D を有する抗体である。

【0030】

他の実施形態において、IL-13アンタゴニストは、約15~30日、または約21日のin vivo半減期を有する。

30

【0031】

他の実施形態において、IL-13アンタゴニストは、
i. (a) 配列番号2または5に示す V_H CDR1s、(b) 配列番号3または6に示す V_H CDR2s、(c) 配列番号4または7に示す V_H CDR3s、(d) 配列番号8または11に示す V_L CDR1s、(e) 配列番号9または12に示す V_L CDR2s、(f) 配列番号10または13に示す V_L CDR3sからなるリストから選択される1つまたは複数のCDRを含む抗体、

ii. 配列番号2の重鎖可変領域CDR1；配列番号3の重鎖可変領域CDR2；配列番号4の重鎖可変領域CDR3；配列番号8の軽鎖可変領域CDR1；配列番号9の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号10の軽鎖可変領域CDR3を含む抗体、

40

iii. 配列番号5の重鎖可変領域CDR1；配列番号6の重鎖可変領域CDR2；配列番号7の重鎖可変領域CDR3；配列番号11の軽鎖可変領域CDR1；配列番号12の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号13の軽鎖可変領域CDR3を含む抗体、

iv. 配列番号14に示す重鎖可変領域および配列番号16に示す軽鎖可変領域を含む抗体、

v. 配列番号20に示す重鎖および配列番号18に示す軽鎖を含む抗体からなる群から選択される抗体である。

【0032】

他の実施形態において、IL-13アンタゴニストは、ヒト抗体である。

【0033】

50

本発明の特定の実施形態において、IL - 13 アンタゴニストは、IL - 13 R 1 への IL - 13 の結合を妨げる抗体である。他の実施形態において、IL - 13 アンタゴニストは、IL - 13 R 1 への IL - 13 の結合を妨げるが、デコイ受容体としても公知の IL - 13 R 2 への結合を可能にする。

【0034】

他の実施形態において、患者は、中等度の喘息を、他の実施形態において、重度の喘息を有する。

【0035】

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

10

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】選択される IL - 13 残基への ANTI BODY 01951 / G12 の結合に関する置換解析を示す図である。図では配列番号33を開示する。

【図2】ANTI BODY 01951 / G12 投与患者の遺伝子型クラス別の喘息増悪リスクを示す図である。

【図3】ANTI BODY 01951 / G12 試験におけるプラセボ投与患者の遺伝子型クラス別の喘息増悪リスクを示す図である。

【図4】IL - 4 R SNP における2つの連鎖不平衡ブロックの同定を示す図である。

20

【0037】

開示の詳細な記載

前述の応答対立遺伝子 (AIR マーカー) の少なくとも1つの存在について対象を試験することは、IL - 13 拮抗作用に反応する可能性がより高い重度から中等度の喘息患者を含む、喘息患者を同定することを必要とする様々な医薬品および方法に、また医師がこれらの患者に IL - 13 アンタゴニストを処方するのかまたは代替医薬品を処方するのかを決定する助けとするのに有用であると想定される。

【0038】

したがって、一態様において、本発明は、患者の遺伝子型プロファイルの特定の態様に基づいて、治療有効量の IL - 13 アンタゴニスト、例えば、ANTI BODY 01951 / G12 のような IL - 13 抗体を患者に投与することにより、喘息を有する患者を治療する方法を提供する。関連する態様において、本発明は、患者の遺伝子型プロファイルの特定の態様に基づいて、IL - 13 アンタゴニスト、例えば、ANTI BODY 01951 / G12 のような IL - 13 抗体による治療に反応する可能性がより高い喘息を有する患者を同定する方法をさらに提供する。さらなる関連する態様において、本発明は、患者の遺伝子型プロファイルの特定の態様に基づいて、喘息を有する患者が IL - 13 アンタゴニスト、例えば、ANTI BODY 01951 / G12 のような IL - 13 抗体による治療に反応する可能性を判定する方法を提供する。他の関連する態様において、本発明は、喘息を有する患者を選択的に治療する様々な方法を提供する。

30

40

【0039】

本明細書で述べる発明の方法は、本明細書で示した9つの特定の AIR マーカーからなる群から選択される少なくとも1つの AIR マーカーを用いることを含む。「少なくとも1つの AIR マーカー」という用語は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つまたは9つの AIR マーカーを組み合わせ、本発明の方法に用いることができることを予期するものである。さらに、そのような組合せの各 AIR マーカーメンバーは、異型接合型または同型接合型であり得る。本発明の特定の実施形態は、9つの AIR マーカー (AIR マーカー 1 ~ 9) の特定の組合せを示し、特定の AIR マーカーに関する所望の接合性をさらに規定する。

【0040】

50

「を含む (comprising)」という用語は、「を含む (including)」ならびに「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または別のものを含んでいてもよい (例えば、X + Y)。

【0041】

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、+ / - 10% を意味する。

【0042】

「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、測定するまた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、ウェスタンブロット、質量分析等を用いることによって特定の遺伝子また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」という用語 (および同様の用語) は、直接的または間接的であり得る、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。本明細書で開示する予測方法のいくつかの実施形態において、所定のもの (例えば、対立遺伝子、タンパク質のレベルなど) の存在は、例えば、データベースにクエリーを行うことにより、生物学的試料において間接的に検出される。「アッセイする」および「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、血液試料または他の組織試料の変換を企図するものである。

10

20

【0043】

「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) または非物理的介入 (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。

【0044】

「生物学的試料をアッセイする・・・」などという語句は、所定のAIRマーカーの存在について試料を (直接的または間接的に) 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また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、患者における特定の応答対立遺伝子の実際の存在を確認することによりまたは患者における特定の応答対立遺伝子の非存在を確認することにより、患者がAIRマーカー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、患者がAIRマーカー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AIRマーカー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、上で示した表1に開示した1つまたは複数のAIRマーカーを有するかどうかを明らかに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、存在または非存在) 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IL-13拮抗作用に対してより好ましい反応を示すかまたは示さないかの指標となる。喘息患者の反応性の増大の指標を得るために、生物学的試料を表1に示した1つまたは複数のAIRマーカーについてアッセイ

30

40

【0045】

「IL-13アンタゴニスト」は、本明細書で用いているように、IL-13受容体複合体に対するIL-13の結合を阻止することによりIL-13機能、発現および/またはシグナル伝達に拮抗する (例えば、低下させる、抑制する、低減する、遅らせる、断ち切る) 分子を指す。本発明の特定の実施形態において、IL-13アンタゴニストは、IL-13R₁へのIL-13の結合を妨げる。他の実施形態において、IL-13アンタゴニストは、IL-13R₁への結合を妨げるが、IL-13R₂ (デコイ受容体としても公知) への結合を可能にする。Ingram and Kraft (2012) J Allergy Clin Immunol 130(4): 829-842を参照のこと。

50

【0046】

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CD25抗体を用いる陰性対照試験を参照して、例えば、IL-13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、競合アッセイもしくはバイオアッセイなどの標準的方法（定性的または定量的アッセイ）また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。そのような方法は、以下の実施例で述べるものを含む。

【0047】

「抗体」という用語は、本明細書で述べているように、全抗体およびその抗原結合部または鎖を含む。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）鎖および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）およ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C_H1、C_H2およびC_H3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）およ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C_Lから構成されている。V_Hおよび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または相補性決定領域（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および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および4つのFRから構成されている：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重およ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）および古典的補体系の第1成分（C1q）を含む宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。

10

20

【0048】

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-13）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。抗体の抗原結合機能は、全長抗体の断片により果たされ得ることが示された。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、C_LおよびC_H1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およびC_H1ドメインからなるFd断片、抗体の一本の腕のV_Lおよび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）ならびに単離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および11～13（表2）に示されている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および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および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、および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。単鎖抗体および抗原結合部は、当業者に公知の従来技術を用いて得られる。

30

40

【0049】

「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-13に特異的に結合する単離抗体は、IL-13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」または「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、フレームワークおよび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、ヒト組織また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でのランダムもしくは部位特異的突然変異誘発により、抗体

50

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、または *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。開示した方法のいくつかの実施形態において、IL - 13 アンタゴニストは、ヒト抗体、単離抗体および / またはモノクローナル抗体である。

【0050】

「 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または 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。

10

【0051】

「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およびRIAなどの様々な種のIL - 13 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。

【0052】

当技術分野で公知および本明細書で述べる方法により測定されるこれらのIL - 13 機能特性 (例えば、生化学的、免疫化学的、細胞、生理学的または他の生物学的活性または同類のもの) の1つまたは複数ものを「阻害する」抗体は、抗体が存在しない場合 (また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有意な低下に関連すると理解される。IL - 13 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約10%、少なくとも50%、80%または90%の統計的に有意な低下をもたらし、開示した方法の特定の実施形態において、用いるIL - 13 抗体は、IL - 13 機能活性の95%、98%または99%以上を阻害し得る。

20

【0053】

「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、ならびにIL - 13 アンタゴニスト (例えば、IL - 13 抗体またはその抗原結合部分) 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 - 13 アンタゴニスト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 - 13 アンタゴニストの断片およ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 - 13 アンタゴニストの機能性誘導体は、好ましくは本明細書で開示したIL - 13 結合性分子の V_H および / または V_L 配列 (例えば、表2の V_H および / または V_L 配列) と少なくとも約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%もしくはさらには99%の全配列同一性を有する V_H および / または V_L ドメインを含み、ヒトIL - 13 に結合する能力を実質的に保持する。

30

40

【0054】

「実質的に同じ」という語句は、関連するアミノ酸またはヌクレオチド配列 (例えば、 V_H または 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また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、特定の領域 (例えば、 V_H または V_L ドメイン) の5アミノ酸における1または2置換 (例えば、セリンをトレオニンと交換することなどの同類置換、または抗体の活性、構造の完全性、補体結合などに関与しない位置における置換) 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)

50

配列も本開示の一部である。いくつかの実施形態において、誘導抗IL-13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%またはそれより高い値であり得る。

【0055】

天然ポリペプチドおよ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または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。整列の方法およ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、Altshul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)または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BLOSUM 62スコアリングマトリックスであってもよい。2つのアミノ酸また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および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および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。

10

20

【0056】

「アミノ酸(単数または複数)」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IL-13アンタゴニストポリペプチドのアミノ酸配列変異体は、ヒトIL-13に結合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つまた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つまたは複数のアミノ酸が除去されたもの)を含む。

30

【0057】

「薬学的に許容される」という用語は、有効成分(単数または複数)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。

【0058】

化合物、例えば、IL-13結合性分子また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。

【0059】

本明細書で用いているように、「治療上有効量」は、障害も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、また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)への単回または反復投与で有効であるIL-13アンタゴニスト、(例えば、抗IL-13抗体またはその抗原結合部分)の量を指す。単独で投与した個々の有効成分(例えば、IL-13アンタゴニスト)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、連続してまた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。

40

【0060】

50

「治療」または「治療する」という用語は、予防的治療または予防療法、（場合によって）ならびに罹患のリスクのあるまたは罹患したと疑われる患者ならびに病気であるまたは罹患もしくは医学的状态が診断された患者の治療を含む根治または病態修飾療法の両方を指し、臨床的再発または増悪の抑制を含む。障害も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つまたは複数の症状を改善するために、また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また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。

【0061】

「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-13アンタゴニスト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。重度から中等度の喘息を含む、喘息の場合、そのような基準は、増悪の低減を含む。「治療に反応する」という語句は、絶対的な反応としてではなく、比較的と解釈されることを意味する。例えば、AIRマーカーを有する喘息患者は、AIRマーカーを有さない患者よりIL-13アンタゴニストによる治療による多くの恩恵を受けると予測される。AIRマーカーの保有者は、IL-13アンタゴニストによる治療により好ましい反応を示し、IL-13アンタゴニストによる「治療に反応する」。特定の実施形態において、本明細書で開示した方法によるIL-13アンタゴニストによる治療に反応する患者は、少なくとも24週間、少なくとも24~52週間、少なくとも52週間、またはより長い期間にわたり喘息の増悪の決定的な低減を有する。本発明の特定の実施形態において、増悪の低減は、本明細書で開示した方法によるIL-13アンタゴニストによる治療に反応する患者においては少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または100%である。

【0062】

「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、ディスクまた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。

【0063】

本明細書で用いているように、患者に関して「選択する」および「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AIRマーカー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、「選択的に治療する」は、特定の疾患を有する患者に治療を提供することを意味し、当該患者は、特定の患者があらかじめ定められた基準を有することに基づいて患者のより大規模な集団から特別に選択される。例えば、喘息患者は、患者がAIRマーカーを有するので治療のために特別に選択される。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、特定の遺伝子また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、選択的に治療するおよび選択的に投与するとは、患者が特定の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、患者の特定の生物学に基づいて個別療法を提供されることを意味する。本明細書で用いているように治療の方法に関して、選択することは、AIRマーカーを有する患者の偶発的な治療を意味するのではなく、患者がAIRマーカーを有することに基づいてIL-13アンタゴニストを患者に投与する意図的な選択を意味する。したがって、選択的治療は、患者の対立遺伝子の状態を問わず、すべての患者に特定の薬物を送達する、標準的治療と異なる。

【0064】

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、医療提供者が喘息を有する個体がIL-13アンタゴニストによる治療に対して反応を示すまた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

10

20

30

40

50

、それが見込みの増大を指すことを理解する。

【0065】

本明細書で用いているように、「可能性」および「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、訓練また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IL-13アンタゴニストにより治療する（または治療を継続する、または用量の増加により治療を進める）ことができる、または患者をIL-13アンタゴニストにより治療しなくてもよい（または治療を中止する、またはより低い用量により治療を進めることができる）。

10

【0066】

「可能性の増大」という語句は、事象が起こる見込みの増加を指す。例えば、本明細書におけるいくつかの方法は、患者がIL-13アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大またはAIRを有さない喘息を有する患者と比較してIL-13アンタゴニスト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。

【0067】

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（または他の共有配列）における一塩基が生物学的種のメンバーまた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、遺伝子のエクソンもしくはイントロン、遺伝子上流もしくは下流非翻訳領域、また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、または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、rs1805010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および種横断的な遺伝的変異の自由公共保存記録である。

20

30

【0068】

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。あるいは、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、またはさらにタンパク質の翻訳のための開始コドン（ATG）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、コンセンサスまたは参照配列と比較して当該個体のゲノムにおける1つまたは複数の挿入また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また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および多型部位が存在する参照配列またはコンテキスト配列の1つまた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、特異的およ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、参照また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（また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

40

50

、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または当技術分野で公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。

【0069】

SNPに加えて、遺伝子多型は、遺伝子エンハンサー、エクソン、イントロン、プロモーター、5'UTR、3'UTRなどに起こる転位、挿入、置換、欠失などを含む。

【0070】

本明細書で用いているように、「rs1110470」は、ヒトIL-4RA遺伝子(IL-4R、IL-4受容体アルファ)(GeneBank受託番号NM_000418.3)のイントロン内に位置するC/T(リバース鎖)SNPを意味する。rs1110470多型部位は、Contig NT_010393.16の27276427位である、染色体位置27336427(ビルド138;アセンブリGRCh37.p10)に位置する。

10

【0071】

本明細書で用いているように、「rs3024530」は、IL-4RA遺伝子(GeneBank受託番号NM_000418.3)のイントロン内に位置するA/G(フォワード鎖)SNPを意味する。rs3024530多型部位は、Contig NT_010393.16の27290687位である、染色体位置27350687(ビルド138;アセンブリGRCh37.p10)に位置する。

20

【0072】

本明細書で用いているように、「rs1805010」は、IL-4RA遺伝子(GeneBank受託番号NM_000418.3)のエクソン内に位置するA/G(フォワード鎖)SNPを意味し、IleからValへの変化をコードする。rs1805010多型部位は、Contig NT_010393.16の27296203位である、染色体位置27356203(ビルド138;アセンブリGRCh37.p10)に位置する。

【0073】

本明細書で用いているように、「rs2239347」は、IL-4RA遺伝子(GeneBank受託番号NM_000418.3)のイントロン内に位置するG/T(リバース鎖)SNPを意味する。rs2239347多型部位は、Contig NT_010393.16の27299021位である、染色体位置27359021(ビルド138;アセンブリGRCh37.p10)に位置する。

30

【0074】

本明細書で用いているように、「rs1805011」は、IL-4RA遺伝子(GeneBank受託番号NM_000418.3)のエクソン内に位置するA/C(フォワード鎖)SNPを意味し、GluからAlaへの変化をコードする。rs1805011多型部位は、Contig NT_010393.16の27313872位である、染色体位置27373872(ビルド138;アセンブリGRCh37.p10)に位置する。

40

【0075】

本明細書で用いているように、「rs1801275」は、IL-4RA遺伝子(GeneBank受託番号NM_000418.3)のエクソン内に位置するA/G(フォワード鎖)SNPを意味し、GluからArgへの変化をコードする。rs1801275多型部位は、Contig NT_010393.16の27314400位である、染色体位置27374400(ビルド138;アセンブリGRCh37.p10)に位置する。

【0076】

本明細書で用いているように、「rs8832」は、IL-4RA遺伝子(GeneBank受託番号NM_000418.3)の3'UTR(非翻訳)領域内に位置するA/

50

G (フォワード鎖) SNPを意味する。rs 8832多型部位は、Contig NT__010393.16の27315787位である、染色体位置27375787 (ビルド138; アセンブリGRCh37.p10) に位置する。

【0077】

本明細書で用いているように、「rs 1029489」は、IL-4RA遺伝子 (GeneBank受託番号NM__000418.3) の3'近位に位置するC/T (リバース鎖) SNPを意味する。rs 1029489多型部位は、Contig NT__010393.16の27316217位である、染色体位置27376217 (ビルド138; アセンブリGRCh37.p10) に位置する。

【0078】

本明細書で用いているように、「rs 4787956」は、IL-4RA遺伝子 (GeneBank受託番号NM__000418.3) の3'近位に位置するA/G (フォワード鎖) SNPを意味する。rs 4787956多型部位は、Contig NT__010393.16の27318249位である、染色体位置27378249 (ビルド138; アセンブリGRCh37.p10) に位置する。

【0079】

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。

【0080】

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、また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。

【0081】

本発明のAIRマーカの産物は、核酸産物およびポリペプチド産物を含み得る。「ポリペプチド産物」は、AIRマーカによりコードされるアミノ酸を含むポリペプチドおよびその断片を意味する。「核酸産物」は、AIRマーカおよびその断片のDNA (例えば、ゲノム、cDNA等) またはRNA (例えば、mRNA前駆体、mRNA、マイクロRNA等) 産物を指す。

【0082】

「等価 (equivalent) 遺伝子マーカ」は、対象の対立遺伝子と関連している遺伝子マーカを指し、例えば、連鎖不平衡 (LD) を示すまたは対象の対立遺伝子との遺伝連鎖の状態にある。等価遺伝子マーカは、患者からの生物学的試料を対立遺伝子それぞれ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AIRマーカ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 (bioinfo.cs.technion.ac.il/haploblock/において入手できる)、HapMap、WGA Viewerが存在する。

【0083】

「プローブ」という用語は、他の物質、例えば、AIRマーカ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、AIRマーカ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)、またはAIRマーカの核酸産物 (例えば、ゲノムDNAもしくはmRNA) であり得る。コンジュゲートオリゴヌクレオチドは、発色団または受容体分子 (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、AIRマーカ内の特定の領域を増幅するための、例えば、PCRプライマーなら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

10

20

30

40

50

る。さらに、プローブは、A I R マーカーの等価遺伝子マーカーを検出する（例えば、結合するまた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また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。

【0084】

「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。水性およ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 での6 X 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 での0.2 x SSC、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 での6 x SSC中のハイブリダイゼーションとそれに続く55 での0.2 x SSC、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 での6 x SSC中のハイブリダイゼーションとそれに続く60 での0.2 x SSC、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 での6 x SSC中のハイブリダイゼーションとそれに続く65 での0.2 x SSC、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 での0.5 M 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 での0.2 x SSC、0.1% SDSによる少なくとも1回の洗浄である。

10

20

【0085】

「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。

【0086】

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、A I R マーカー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の有用な尺度をもたらず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。

30

【0087】

「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。

【0088】

「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。

【0089】

「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、予測また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、血清および血漿）、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、痰または組織試料（例えば、軟骨組織試料）を含む。さらに、当業者は、一部の試料は、分画または精製処置、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。

40

【0090】

「IL-13」という用語は、様々な種（例えば、ヒト、マウスおよびサル）に由来する野生型IL-13、IL-13の多型性変異体およびIL-13の機能的等価体を含む

50

。本開示による I L - 1 3 の機能的等価体は、好ましくは野生型 I L - 1 3 (例えば、ヒト I L - 1 3) との少なくとも約 8 5 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % またはさらには 9 9 % の全配列同一性を有する。とりわけ、I L - 1 3 は、以下のパラグラフに示すポリペプチド配列を指す。

【 0 0 9 1 】

I L - 1 3 ポリペプチドは、下記の配列を有する。N 末端 3 4 アミノ酸残基 (イタリック体) は、シグナルペプチドである。成熟サイトカインは、1 1 2 アミノ酸残基を有する。抗 I L - 1 3 抗体は、成熟ポリペプチド上のエピトープに結合する。

【 0 0 9 2 】

インターロイキン 1 3 のアミノ酸配列は、以下の通りである。

1 MHPLLNPLLL ALGLMALLLT TVIALTCLGG FASPGVPVPPS TALRELIEEL
VNITQNQKAP
61 LCNGSMVWSI NLTAGMYCAA LESLINVSGC SAIEKTQRML SGFCPHKVSA
GQFSSLHVRD
121 TKIEVAQFVK DLLLHLKCLF REGRFN (配列番号 1)

10

【 0 0 9 3 】

実施例でもさらに詳細に示すように、発明の方法の特定の実施形態において、A N T I B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 を含む、本方法に用いる I L - 1 3 アンタゴニストは、F C P H K V (配列番号 6 7) 残基 (配列番号 1 の 1 0 3 ~ 1 0 7 残基として下線を引いた) を含むエピトープに結合する。

20

【 0 0 9 4 】

I L - 1 3 アンタゴニスト

抗 I L - 1 3 アンタゴニストまたは抗体が、本発明の方法で示した A I R マーカー 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 からなる群から選択される少なくとも 1 つの A I R マーカーについて陽性である喘息患者における増悪を決定的かつ選択的に低減する限り、I L - 1 3 の活性を阻害または中和する、抗体を含む、原則的にあらゆる I L - 1 3 アンタゴニストを本発明に用いることができる。そのような抗体は、当技術分野で公知のものから選択することができる。例えば、国際公開第 2 0 0 5 / 0 0 7 6 9 9 号パンフレット、米国特許第 6 4 6 8 5 2 8 号明細書、国際公開第 0 3 0 0 7 6 8 5 号パンフレット、国際公開第 0 3 0 4 9 8 4 号パンフレット、米国特許出願公開第 2 0 0 3 0 1 4 3 1 9 9 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 2 8 6 5 0 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 2 4 2 8 4 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 2 3 3 3 7 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 2 4 8 2 6 0 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 5 0 0 5 4 0 5 5 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 5 0 0 6 5 3 2 7 号明細書、国際公開第 2 0 0 6 / 1 2 4 4 5 1 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 6 / 0 0 3 4 0 7 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 5 / 0 6 2 9 6 7 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 6 / 0 8 5 9 3 8 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 6 / 0 5 5 6 3 8 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 7 / 0 3 6 7 4 5 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 7 / 0 8 0 1 7 4 号パンフレットまたは国際公開第 2 0 0 7 / 0 8 5 8 1 5 号パンフレットにおけるものを参照のこと。そのような抗体は、当技術分野で公知であり、例えば、国際公開第 2 0 0 5 / 0 0 7 6 9 9 号パンフレット、米国特許第 6 4 6 8 5 2 8 号明細書、国際公開第 0 3 0 0 7 6 8 5 号パンフレット、国際公開第 0 3 0 3 4 9 8 4 号パンフレット、米国特許出願公開第 2 0 0 3 0 1 4 3 1 9 9 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 2 8 6 5 0 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 2 4 2 8 4 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 2 3 3 3 7 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 2 4 8 2 6 0 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 5 0 0 5 4 0 5 5 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 5 0 0 6 5 3 2 7 号明細書、国際公開第 2 0 0 6 / 1 2 4 4 5 1 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 6 / 0 0 3 4 0 7 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 5 / 0 6 2 9 6 7 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 6 / 0 8 5 9 3 8 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 6 / 0 5 5 6 3 8 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 7 / 0 3 6 7 4 5 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 7 / 0 8 0 1 7 4 号

30

40

50

パンフレットまたは国際公開第2007/085815号パンフレット、国際公開第2012/049278号パンフレットおよび国際公開第2008/106116号パンフレットにおけるものを参照のこと。

【0095】

一実施形態において、本発明の方法に用いる抗体は、以下のCDRの1つまたは複数のもを含む。表2aおよび3aに示すCDRは、Kabat定義(E. Kabat et al, 1991, Sequences of Proteins of immunological Interest, 5th edition, public health Service, NIH, Bethesda, MD)に従って決定した。

【0096】

【表2】

10

表2

抗体	HCDR1	配列番号 HCDR1	HCDR2	配列番号 HCDR2	HCDR3	配列番号 HCDR3
01951/G12	GFTFSSYG	2	IWYDGSN	3	ARLWFGDLD	4

【0097】

【表3】

20

表2a

抗体	HCDR1	配列番号 HCDR1	HCDR2	配列番号 HCDR2	HCDR3	配列番号 HCDR3
01951/G12	SYGMH	5	IWYDGSNKYYADSVKG	6	LWFGDLDAFDI	7

【0098】

【表4】

表3

抗体	LCDR1	配列番号 LCDR1	LCDR2	配列番号 LCDR2	LCDR3	配列番号 LCDR3
01951/G12	QSVSSY	8	DA	9	QQRSSWPPV	10

【0099】

30

【表5】

表3a

抗体	LCDR1	配列番号 LCDR1	LCDR2	配列番号 LCDR2	LCDR3	配列番号 LCDR3
01951/G12	RAGQSVSSYLV	11	DASNRAT	12	QQRSSWPPVYT	13

【0100】

ANTIBODY 01951/G12の可変領域(太字部分)を例として組み込んでいる、全IgG1抗体軽および重鎖定常領域も以下に示す。

40

01951/G12抗体配列

(i) HC可変領域

01951/G12のHC可変アミノ酸配列は、配列番号14に示し、配列番号15に示すヌクレオチド配列によりコードされる。

【0101】

【化 1】

E V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L
 gaagtgcagctggtggagctctgggggaggcggtggtccagcctgggaggtccctgagactc 60

S C A A S G F T F S S Y G M H W V R Q A
 tcctgtgcagcgtctggattcaccttcagtagctatggcatgcactgggtccgccaggct 120

P G K G L E W V A I I W Y D G S N K Y Y
 ccaggcaaggggctggagtggtggcaattatatggtatgatggaagtaataaatactat 180

A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y
 gcggactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtat 240

L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R L W
 ctgcaaataaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgaggctatgg 300

F G D L D A F D I W G Q G T M V T (配列番号 :14)
 ttcggggacttagatgcttttgatatctggggccaagggacaatggtcacc 351 (配列番号 :15)

(i i) L C 可変領域

0 1 9 5 1 / G 1 2 の L C 可変アミノ酸配列は、配列番号 1 6 に示し、配列番号 1 7 に示すヌクレオチド配列によりコードされる。

【 0 1 0 2 】

【化 2】

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A I
 gaaattgtgttgacgcagctctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccatc 60

L S C R A G Q S V S S Y L V W Y Q Q K P
 ctctcctgcagggccggctcagagtggttagcagttacttagtctggtaccaacagaaacct 120

G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A
 ggccaggctcccaggctcctcatctatgatgcacccaacagggccactggcatcccagcc 180

R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P
 aggttcagtggcagtggtgtctgggacagacttcactctcaccatcagcagcctagagcct 240

E D F A V Y Y C Q Q R S S W P P V Y T F
 gaagatthtgcagtttattactgtcagcagcgcagcagctggcctccgggtgtacactttt 300

G Q G T (配列番号 :16)
 gccaggggacc 312 (配列番号 :17)

【 0 1 0 3 】

ANTIBODY 0 1 9 5 1 / G 1 2 の可変領域 (太字部分) を組み込んでいる全抗体 I g G 1 軽鎖配列

L C アミノ酸配列は、配列番号 1 8 に示し、配列番号 1 9 のヌクレオチド配列によりコードされる。

【 0 1 0 4 】

10

20

30

40

【化3】

1 M S V L T Q V L A L L L L W L T G
 ATGAGTGTGC TCACTCAGGT CCTGGCGTTG CTGCTGCTGT GGCTTACAGG
 51 T R C E I V L T Q S P A T L S L S
 TACGCGTTGT **GAAATTGTGT** **TGACGCAGTC** **TCCAGCCACC** **CTGTCTTTGT**
 101 P G E R A I L S C R A G Q S V S
CTCCAGGGGA **AAGAGCCATC** **CTCTCCTGCA** **GGGCCGGTCA** **GAGTGTTAGC**
 151 S Y L V W Y Q Q K P G Q A P R L L
AGTTACTTAG **TCTGGTACCA** **ACAGAAACCT** **GGCCAGGCTC** **CCAGGCTCCT** 10
 201 I Y D A S N R A T G I P A R F S G
CATCTATGAT **GCATCCAACA** **GGGCCACTGG** **CATCCCAGCC** **AGGTTCAGTG**
 251 S G S G T D F T L T I S S L E P
GCAGTGGGTC **TGGGACAGAC** **TTCACTCTCA** **CCATCAGCAG** **CCTAGAGCCT**
 301 E D F A V Y Y C Q Q R S S W P P V
GAAGATTTTG **CAGTTTATTA** **CTGTCAGCAG** **CGCAGCAGCT** **GGCCTCCGGT**
 351 Y T F G Q G T K L E I K R T V A A
GTACTTTT **GGCCAGGGGA** **CCAAGCTTGA** **AATCAAACGA** **ACTGTGGCTG** 20
 401 P S V F I F P P S D E Q L K S G
CACCATCTGT **CTTCATCTTC** **CCGCCATCTG** **ATGAGCAGTT** **GAAATCTGGA**
 451 T A S V V C L L N N F Y P R E A K
ACTGCCTCTG **TTGTGTGCCT** **GCTGAATAAC** **TTCTATCCCA** **GAGAGGCCAA**
 501 V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S
AGTACAGTGG **AAGGTGGATA** **ACGCCCTCCA** **ATCGGGTAAC** **TCCCAGGAGA**
 551 V T E Q D S K D S T Y S L S S T
GTGTACAGA **GCAGGACAGC** **AAGGACAGCA** **CCTACAGCCT** **CAGCAGCACC**
 601 L T L S K A D Y E K H K V Y A C E
CTGACGCTGA **GCAAAGCAGA** **CTACGAGAAA** **CACAAAGTCT** **ACGCCTGCGA** 30
 651 V T H Q G L S S P V T K S F N R G
AGTACCCAT **CAGGGCCTGA** **GCTCGCCCGT** **CACAAAGAGC** **TTCAACAGGG**
 701 E C * (配列番号 :18)
GAGAGTGTTA G (配列番号 :19)

【0105】

ANTIBODY 01951 / G12の可変領域(太字部分)を組み込んでいる全抗体IgG1重鎖配列

HCアミノ酸配列は、配列番号20に示し、配列番号21のヌクレオチド配列によりコードされる。 40

【0106】

【化 4 - 1】

1 M A W V W T L P F L M A A A Q S V
 ATGGCTTGGG TGTGGACCTT GCCATTCTTG ATGGCAGCTG CCCAAAGTGT
 51 Q A E V Q L V E S G G G V V Q P G
 CCAGGCAGAA GTGCAGCTGG TGGAGTCTGG GGGAGGCGTG GTCCAGCCTG
 101 R S L R L S C A A S G F T F S S
 GGAGGTCCCT GAGACTCTCC TGTGCAGCGT CTGGATTCAC CTCAGTAGC
 151 Y G M H W V R Q A P G K G L E W V
 TATGGCATGC ACTGGGTCCG CCAGGCTCCA GGCAAGGGGC TGGAGTGGGT 10
 201 A I I W Y D G S N K Y Y A D S V K
 GGCAATTATA TGGTATGATG GAAGTAATAA ATACTATGCG GACTCCGTGA
 251 G R F T I S R D N S K N T L Y L
 AGGGCCGATT CACCATCTCC AGAGACAATT CCAAGAACAC GCTGTATCTG
 301 Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R
 CAAATGAACA GCCTGAGAGC CGAGGACACG GCTGTGTATT ACTGTGCGAG
 351 L W F G D L D A F D I W G Q G T M
 GCTATGGTTC GGGGACTTAG ATGCTTTTGA TATCTGGGGC CAAGGGACAA 20
 401 V T V S S A S T K G P S V F P L
 TGGTCAACCGT CTCCTCAGCC TCCACCAAGG GCCCATCGGT CTCCCCCTG
 451 A P S S K S T S G G T A A L G C L
 GCACCCTCCT CCAAGAGCAC CTCTGGGGGC ACAGCGGCC TGGGCTGCCT
 501 V K D Y F P E P V T V S W N S G A
 GGTCAAGGAC TACTTCCCCG AACCGGTGAC GGTGTCGTGG AACTCAGGCG
 551 L T S G V H T F P A V L Q S S G
 CCCTGACCAG CGGCGTGCAC ACCTTCCCCG CTGTCCTACA GTCCTCAGGA
 601 L Y S L S S V V T V P S S S L G T
 CTCTACTCCC TCAGCAGCGT CGTGACCGTG CCCTCCAGCA GCTTGGGCAC 30
 651 Q T Y I C N V N H K P S N T K V D
 CCAGACCTAC ATCTGCAACG TGAATCACA GCCCAGCAAC ACCAAGGTGG
 701 K R V E P K S C D K T H T C P P
 ACAAGAGAGT TGAGCCCAA TCTTGTGACA AACTCACAC ATGCCACCG
 751 C P A P E L L G G P S V F L F P P
 TGCCAGCAC CTGAACTCCT GGGGGACCG TCAGTCTTCC TCTTCCCCC
 801 K P K D T L M I S R T P E V T C V
 AAAACCCAAG GACACCCTCA TGATCTCCCG GACCCCTGAG GTCACATGCG 40
 851 V V D V S H E D P E V K F N W Y
 TGGTGGTGGG CGTGAGCCAC GAAGACCCTG AGGTCAAGTT CACTGGTAC
 901 V D G V E V H N A K T K P R E E Q
 GTGGACGGCG TGGAGGTGCA TAATGCCAAG ACAAAGCCGC GGGAGGAGCA

【 0 1 0 7 】

【化4-2】

951 Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D
 GTACAACAGC ACGTACCGTG TGGTCAGCGT CCTCACCGTC CTGCACCAGG

 1001 W L N G K E Y K C K V S N K A L
 ACTGGCTGAA TGGCAAGGAG TACAAGTGCA AGGTCTCCAA CAAAGCCCTC

 1051 P A P I E K T I S K A K G Q P R E
 CCAGCCCCCA TCGAGAAAAC CATCTCCAAA GCCAAAGGGC AGCCCCGAGA

 1101 P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q
 ACCACAGGTG TACACCCTGC CCCCATCCCG GGAGGAGATG ACCAAGAACC 10

 1151 V S L T C L V K G F Y P S D I A
 AGGTCAGCCT GACCTGCCTG GTCAAAAGGCT TCTATCCAG CGACATCGCC

 1201 V E W E S N G Q P E N N Y K T T P
 GTGGAGTGGG AGAGCAATGG GCAGCCGGAG AACAACTACA AGACCACGCC

 1251 P V L D S D G S F F L Y S K L T V
 TCCCGTGCTG GACTCCGACG GCTCCTTCTT CCTCTATAGC AAGCTCACCG

 1301 D K S R W Q Q G N V F S C S V M
 TGGACAAGAG CAGGTGGCAG CAGGGGAACG TCTTCTCATG CTCCGTGATG 20

 1351 H E A L H N H Y T Q K S L S L S P
 CATGAGGCTC TGCACAACCA CTACACGCAG AAGAGCCTCT CCCTGTCCCC

 1401 G K * (配列番号 :20)
 GGGTAAATGA (配列番号 :21)

【0108】

様々な実施形態において、本発明は、本明細書で述べるIL-13アンタゴニスト（例えば、抗IL-13抗体またはその抗原結合部分）を利用する開示した医薬組成物、レジメン、プロセス、使用、方法およびキットを含む。特定の実施形態において、キットは、本明細書で述べたAIRマーカーを検出するための核酸プローブを含む。さらなる実施形態において、キットは、喘息の診断および治療を含む使用説明書を含む。 30

【0109】

特定の実施形態において、本発明は、表1に示した群から選択される1つまたは複数のSNPにおける応答対立遺伝子を含む核酸にストリンジェントな条件下で特異的にハイブリダイズする1つまたは複数のプローブを含む容器を含む、喘息患者から得られる試料中のAIRマーカー1、2、3、4、5、6、7、8および9からなる群から選択される少なくとも1つのAIRマーカーの存在を判定するためのキットを提供する。

【0110】

他の実施形態において、キットは、患者からの核酸試料中の少なくとも1つのAIRマーカーの存在が、患者が本明細書で示すIL-13アンタゴニストによる治療の候補であることを示すことを示す指示書を含む。 40

【0111】

他の実施形態において、キットは、患者からの核酸試料中の少なくとも2つのAIRマーカーの存在が、患者が本明細書で示すIL-13アンタゴニストによる治療の候補であることを示すことを示す指示書を含む。

【0112】

他の実施形態において、キットは、患者からの核酸試料中の少なくとも3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つまたは9つのAIRマーカーの存在が、患者が本明細書で示すIL-13アンタゴニストによる治療の候補であることを示す指示書を含む。

【0113】

他の実施形態において、キットは、表 1 に示した群から選択される 1 つまたは複数の SNP における応答対立遺伝子を含む核酸にストリンジентな条件下で特異的にハイブリダイズする 1 つまたは複数のプローブを含む容器を含む。他の実施形態において、核酸は、表 1 に示した群から選択される 2 つまたはそれ以上の SNP を含む。他の実施形態において、核酸は、表 1 に示した群から選択される 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つもしくは 9 つまたはそれ以上の SNP を含む。

【0114】

他の実施形態において、1 つまたは複数のプローブは、SNP rs 8832 および / または rs 1050 における応答対立遺伝子を含む核酸にストリンジентな条件下で特異的にハイブリダイズする。

【0115】

他の実施形態において、1 つまたは複数のプローブおよび / またはプライマーは、核酸増幅反応に用いるプローブおよび / またはプライマーを含む。

【0116】

アッセイするための技術、診断方法および伝達できる形の情報を作成する方法

開示した方法は、喘息疾患の治療、予防または改善に、さらに IL - 13 アンタゴニストによる治療に対する喘息患者の反応の可能性を予測するのにも有用である。これらの方法は、とりわけ、患者が患者からの試料中の AIR マーカーを有するかどうかを判定するものである。

【0117】

患者からの生物学的試料は、個別のマーカーがエクソン、イントロン、mRNA の非コード部分または非コードゲノム配列に含まれるかどうかによって選択される、適用できる従来の手段により AIR マーカーの存在についてアッセイすることができる。

【0118】

対立遺伝子またはタンパク質の存在、遺伝子またはタンパク質の発現のレベル、およびタンパク質の活性を明らかにするために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、大便、尿、涙液、唾液、脳脊髄液、口腔粘膜検体、痰または組織を用いることができる。生物学的試料中の様々な源を開示した方法に用いることができる。例えば、AIR マーカーを検出するために生物学的試料から得られたゲノム DNA をアッセイすることができる。あるいは生物学的試料から得られた AIR マーカーの産物、例えば、核酸産物（例えば、DNA、プレ mRNA、mRNA、マイクロ RNA など）およ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。

【0119】

本発明の発見は、表 1 の様々な AIR マーカーが IL - 13 アンタゴニストによる治療に対する特定の患者の反応を予測するのに有用であるという判断を含む。例えば、プレ mRNA またはゲノム DNA をインターロゲーションすることにより患者の対立遺伝子の状態を決定することができるように、表 1 における SNP のうち、ほとんどがゲノム DNA およびイントロンに見いだされる。しかし、エクソンの位置に対応する AIR マーカーの存在は、ゲノム DNA、RNA および / またはタンパク質配列をアッセイすることによって判定することができる。したがって、当業者は、適宜、AIR マーカーの核酸産物、AIR マーカーのポリペプチド産物または AIR マーカーの同等の遺伝子マーカーをアッセイすることによって対象が所定の AIR マーカーを有するかどうかを明らかにすることができる理解するであろう。好ましい実施形態において、AIR マーカーのゲノム配列を解析して、対象が AIR マーカーを有するかどうかを判定する。

【0120】

発現のレベル、コードタンパク質のレベルまたはタンパク質の活性のレベルの低下をもたらす AIR マーカーまたは多型の存在を明らかにするために多くの方法および装置が利用できる。SNP の検出のための DNA（ゲノムおよび 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 (Qi

10

20

30

40

50

agen、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またはアンチセンス鎖に位置するヌクレオチド(単数または複数)を検査することを含み得る。患者における多型の存在は、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、あるいはマーカーまたは多型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(ゲノムまたはcDNA)から検出することができる。多型の検出のために、対象の対立遺伝子のゲノムDNAに、または場合によって、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。多型部位(例えば、SNP)用のプライマーおよびプローブは、www.nebi.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、また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。あるいは、対立遺伝子の存在は、例えば、サンガー法に基づく配列決定法、ピロシーケンスまたは次世代配列決定法(Shendure J.および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。

【0121】

特定の多型(例えば、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多型部位(SNP)検出(Abravaya K.ら(2003年) Clin Chem Lab Med., 41巻、468~474頁)、Luminex xMAP技術(登録商標)、Illumina Golden Gate(登録商標)技術およ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(登録商標)(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(登録商標)キット、例えば、Human 660W-QuadおよびHuman 1.2M-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、例えば、MALDI-TOF質量分析、電気泳動、プロッティングおよびELISA様方法に組み込む)、Taqman(登録商標)アッセイおよ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;ならびに他の増幅後法、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、質量分析ならびに様々な配列決定法、例えば、ピロシーケンスおよび次世代配列決定法等を含む、様々な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(Qui

agen)等を含む。

【0122】

いくつかの実施形態において、患者における多型部位(例えば、SNP)の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、ノーザンまた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)またはRNA(ノーザン)が単離される。DNAまたは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または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または結合剤(例えば、SYBR(登録商標)Green)を組み込むことによる、標識プローブまたは複数のプローブを低、中また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(登録商標)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。

10

【0123】

伝統的な遺伝子型同定法は、遺伝子型同定用に修正することもできる。そのような伝統的な方法は、例えば、PCRおよ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型同定法およびSBTを含む。

20

【0124】

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または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)プローブおよ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ウエルPCRプレートの1つのウエルで行われ、したがって、96の試料を同時に処理することができる。

30

【0125】

配列特異的プライマー(SSP)型同定法は、DNAに基づく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。単一对立遺伝子また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、中および高解像度遺伝子型同定をOlerup SSP(商標)キット(Olerup, PA)もしくは(Invitrogen)またはAllsetおよび^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

40

50

とができることを理解するであろう。

【0126】

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

【0127】

場合によって、RNA、例えば、成熟 mRNA、プレ mRNA も特定の多型 (表 1 参照) の存在を判定するために用いることができる。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) および 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、AIR マーカー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 または長さが少なくとも 7、15、30、50 もしくは 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、問題のマーカー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 (それぞれプラスおよびマイナス鎖、逆も同様) の 5' または 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、ゲル電気泳動および DNA 特異的染色液による染色また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。

【0128】

遺伝子の発現のレベルは、様々な技術、例えば、PCR ベースのアッセイ、逆転写酵素 PCR (RT-PCR) アッセイ、ノーザンブロットなどを用いて RNA (または逆転写 cDNA) レベルを測定することによって決定することができる。競合鋳型の標準化混合物を用いた定量的 RT-PCR も用いることができる。

【0129】

場合によって、患者における多型の存在は、AIR マーカー (表 1) のポリペプチド産物を解析することによって判定することができる。ポリペプチド産物の検出は、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 およ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。

【0130】

タンパク質また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、磁性またはクロマトグラフィック粒子、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また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きる。次いで、このストリップを試験試料中に浸し、洗浄およ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。

【0131】

2 段階アッセイにおいて、AIR マーカーまたは ERA P 1 タンパク質の固定化ポリペ

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、発色団もしくは蛍光部分また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、³²P、¹²⁵I、³Hおよび¹⁴P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-ガラクトシダーゼおよびグルコース-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、フルオレセインおよ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、酵素および発色団分子を、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。あるいは、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-アビジンまたは-ストレプトアビジンおよび抗体-抗原などである。

10

【0132】

1つの態様において、本開示は、生物学的試料中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およ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、および反応物または酵素基質に曝露した場合に着色または電気化学的に活性な生成物を生ずる酵素または他の分子を含むが、これらに限定されない。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、固定化抗体およ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、非結合試料成分およ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。

20

30

【0133】

好ましくは、試料中のポリペプチド産物の存在は、放射性免疫測定法も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) または当技術分野で公知の他のアッセイにより検出する。タンパク質またはポリペプチドへの抗体の特異的免疫学的結合は、直接的または間接的に検出することができる。

【0134】

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。

40

【0135】

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 Laboratory Manual, 1989年、3巻、18章、Cold Spring Harbor Laboratory)。ウエスタンプロットにおいて、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。

【0136】

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、免疫電気泳動また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

50

、自動分析装置を用いて、A I R マーカーの存在を判定する。

【 0 1 3 7 】

A I R マーカーまたは多型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（または存在しない）遺伝子型を収載している。データリポジトリは、適切な情報または遺伝データを保存することができるコンピュータまたは他の電子また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 A S C I I 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 S i e m e n s 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、また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、C D、D V D、スマートフォン、パームパイロットなどの携帯情報端末、テープレコーダ、ジップディスク、コンピュータの内部 R O M（読み出し専用メモリ）またはインターネットも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。

10

【 0 1 3 8 】

一般的に、A I R マーカーまたは多型の存在が判定されたならば、医師または遺伝カウンセラーまたは患者また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、他の研究者または医師または遺伝カウンセラーまたは患者に知らせるまた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、有形または無形であり得る。試験を受けた個体における結果は、説明的陳述、図表、写真、チャート、画像または他の視覚形態として具体化することができる。例えば、P C R 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。A I R マーカーまたは多型の存在に関する陳述も試験結果を示すのに有用である。これらの陳述および視覚形態は、紙、コンピュータ可読媒体、例えばフロッピーディスク、コンパクトディスク等などの有形媒体、または無形媒体、例えば、インターネットもしくはイントラネット上の e メールも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、アナログも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（有形および無形）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およびデータは、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およ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、個体における A I R マーカーまたは多型の存在または非存在を含む伝達可能な形の情報を作成する方法も含む。この形の情報は、喘息を有する患者の反応性を予測し、その情報に基づいて患者を選択的に治療するのに有用である。

20

30

40

【 0 1 3 9 】

治療の方法および I L - 1 3 アンタゴニストの使用

開示した方法は、臨床医が個別療法を喘息患者に提供することを可能にする。すなわち、それらは、患者を I L - 1 3 アンタゴニストにより選択的に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、喘息に罹患した患者の全集団における I L - 1 3 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。I L - 1 3 アンタゴニストが中等度または重度の喘息を含む、喘息の治療、予防または改善に有用であることは、理解されるであろう。I L - 1 3 アンタゴニストは、インビトロ、エクスピ

50

ボで用いることができ、または医薬組成物に混入し、例えば、AIRマーカ-を有する患者における喘息をインピボで治療し、改善し、また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また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）、経粘膜およ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。

【0140】

IL-13アンタゴニスト、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-13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、可溶化剤およ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。

10

【0141】

抗体、例えば、IL-13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また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。開示した方法および使用のいくつかの実施形態において、IL-13アンタゴニスト、例えば、IL-13抗体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、低レベルの抗体凝集を有する溶液となり得る。製品HERCEPTIN（登録商標）（トラツズマブ）、RITUXAN（登録商標）（リツキシマブ）、SYNAGIS（登録商標）（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-13アンタゴニストを静脈内、皮膚または皮下注射する場合、IL-13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、皮膚または皮下注射用の医薬組成物は、IL-13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、デキストロースおよび塩化ナトリウム、乳酸加リンゲル液などの等張性賦形剤または当技術分野で公知の他の賦形剤を含み得る。

20

【0142】

適切な用量は、もちろん、例えば、用いられる特定のIL-13アンタゴニスト、宿主、投与方法ならびに治療される状態の性質および重症度なら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、担当医療提供者が個々の患者を治療するためのIL-13アンタゴニストの量を決定する。

30

【0143】

本開示の治療の方法または使用の一部を実施するに際して、治療上有効量のIL-13アンタゴニストを患者、例えば、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与する。開示した方法がAIRマーカ-の存在によって患者の選択的治療を提供すると理解されるが、これは、患者をIL-13アンタゴニストにより最終的に治療する場合、そのようなIL-13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-13アンタゴニストによる治療に選択される場合、IL-13アンタゴニストは、本開示の方法に従って、単独で、または喘息を治療するための他の療法と併用して投与することができる。1つまたは複数の追加の療法と併用投与する場合、IL-13アンタゴニストを他の療法と同時にまた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、他の療法と併用してIL-13アンタゴニストを投与する適切な順序ならびに共送達のための適切な用量を決定する。

40

【0144】

IL-13アンタゴニストは、非経口的に、例えば、前肘もしくは他の末梢静脈に静脈内に、筋肉内にまた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ならびに個々の患者の状態およ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.またはs.c.療法の適切

50

な継続期間および療法の施行の時期を決定する。

【0145】

用量は、体重に基づいて、例えば、3 mg / kg、10 mg / kg、15 mg / kgで、または疾患の重症度によって固定量、例えば、75 mg、150 mg、300 mg、1000 mgとして送達されることができる。

【0146】

キット

本発明はまた、喘息患者からの生物学的試料（試験試料）におけるAIRマーカ—または多型、発現レベル、タンパク質レベルまたは活性を検出するためのキットを含む。そのようなキットは、喘息を有する患者がIL-13アンタゴニストによる治療に反応する可能性が高い（また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AIRマーカ—もしくは多型、それらの対立遺伝子の産物および/またはそれらの対立遺伝子の等価遺伝子マーカ—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、標識化合物または他の物質）を含み得る。キットはまた、患者がIL-13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む。

10

【0147】

プローブは、ゲノム配列、核酸産物またはポリペプチド産物に特異的にハイブリダイズさせることができる。表1の応答対立遺伝子に特異的にハイブリダイズする具体例としてのプローブは、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、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およ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、保存剤また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、酵素または基質）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また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。

20

30

【0148】

そのようなキットも、IL-13アンタゴニスト、またはIL-13アンタゴニストを含む医薬組成物を含み得る。そのようなキットは、IL-13アンタゴニストを用いた喘息患者の選択的治療に有用である。さらに、そのようなキットは、IL-13アンタゴニストを投与する手段（例えば、注射器およびバイアル、前充填注射器、前充填ペン）およ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-13アンタゴニストと併用して送達するため喘息の治療用の追加の治療薬を含み得る。

【0149】

「投与する手段」という語句は、事前充填注射器、バイアルおよび注射器、ペン型注射器、自動注入装置、点滴静注およびバッグ、ポンプ等を含むが、これらに限定されない、患者に薬物トップ（drug top）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）ことができまたは医師が薬物を投与することができる。

40

【0150】

本開示の1つまた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および材料または同等のものを本開示の実施または試験に用いることができるが、好ましい方法および材料をこれから述べる。本開示の他の特徴、目的および利点は、説明および特許請求の範囲から明らかとなる。本明細書およ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および科学用語は、本開

50

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。本開示におけるすべての数値範囲は、具体的に述べられているか否かにかかわらず、終点ならびにすべての整数、小数およびその間の分数を含む。本明細書で引用したすべての特許および刊行物は、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、開示した患者事項 (patient matter) の範囲を限定すると解釈すべきではない。

実施例

【 0 1 5 1 】

【 表 6 】

略語の一覧

略語	説明	
ACQ	喘息管理質問票	
DNA	デオキシリボ核酸	
FEV	努力肺活量	
IgE	免疫グロブリンE	
IL-4	インターロイキン4	
IL4-Rα	インターロイキン4受容体アルファ	
IL-13	インターロイキン13	20
LD	連鎖不平衡	
SNP	一塩基多型	
UTR	非翻訳領域	

【 実施例 1 】

【 0 1 5 2 】

IL - 13 アントゴニストの同定

本発明の目的のために、IL - 13 への結合のための ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 (配列番号 1 4 および 1 6) を含む、本明細書で述べた特定の抗 IL - 13 抗体と競合する IL - 13 アントゴニストは、当技術分野で公知の方法により、また以下の方法論で述べるように同定することができる。

【 0 1 5 3 】

すべての実験は、B i a c o r e T 2 0 0 機器を用いて実施する。B i a c o r e T 2 0 0 制御ソフトウェアおよび B i a c o r e T 2 0 0 評価ソフトウェアをそれぞれ実験の制御および解析に用いる。

【 0 1 5 4 】

第 1 部： アミンカップリング法を用いて抗ヒト IL - 13 抗体 ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 を C M 5 センサーチップの表面に固定化する。手短に述べると、測定フローセルの表面を E D C / N H S により活性化した後、10 mM 酢酸ナトリウム pH 4 . 5 中 50 μ g / m L ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 を 7 0 0 秒加える。7 0 0 秒の前に飽和が達成されたならば曝露時間を短縮することができたが、以前の実験に基づいて、これらの緩衝液および注入時間は、ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 によるチップ表面の飽和をもたらすのに十分である。より適切であり得る固定化緩衝液は、緩衝液の探索により決定することができた。残存活性表面基は、その後エタノールアミンでブロックする。参照フローセルの表面は、E D C / N H S により活性化し、その後、タンパク質を固定化せずにエタノールアミン (ブランク固定化) で、またはアイソタイプ対照抗体の添加によりブロックする。ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 固定化を用いた以前の試験に基づいて、適切なランニング緩衝液は、10 mM H E P E S 、 1 5 0 mM N a C l 、 0 . 0 0 5 % (重量 / 容積) ポリソルベート 2 0 および 3 mM E D T A を含

む pH 7.4 の HBS - EP+ である。

【0155】

第2部：濃度反応曲線の作成は、後のエピトープ競合試験に用いる IL-13 の適切な濃度を決定するために実施する。IL-13 をランニング緩衝液で希釈し、25 nM から開始し、参照および測定フローセルに 30 μ L / 分の流量で流す。最適な速度は、実験的に調節することができる。親和性 (KD) 測定が必要な場合には解離時間を 180 秒、または 600 秒もしくはそれ以上に延長することができるが、会合時間は 120 秒であり、解離時間は 120 秒である。解離ステップの後に ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 から IL-13 を除去するために 10 μ L / 分の流量での pH 2.0 の 10 mM グリシンの 30 秒の注入による表面の再生が必要である。最初の直後の 2 回目の再生ステップが時として必要である。これらのステップは、IL-13 の次の希釈系列にわたって反復する：25、12.5、6.25、3.13、1.56 および 0 nM。以前の試験に基づいて、この希釈系列は、予備実験に適すると思われるが、適合するように変更する必要がある。希釈系列は、n = 2 となるように 2 回実施する。解析温度は、25 である。ランニング緩衝液は、10 mM HEPES、150 mM NaCl、および 0.005% (重量/容積) ポリソルベート 20 を含む pH 7.4 の HBS - EP+ である。

10

【0156】

第3部：二重結合法を用いてエピトープ競合試験を行う。第2部のデータに基づいて、ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 への約 50 RU 結合をもたらす濃度の IL-13 を 30 μ L / 分で 120 秒注入する。解離段階は存在せず、その代わりに IL-13 より 10 倍 * 大きい濃度の拮抗剤抗 L-13 抗体の第2の注入が直ちに後続する。IL-25 に関する以前の試験で、30 μ L / 分の流量での 120 秒の解離段階を用い、これが IL-13 の添加に反映されている。ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 のエピトープと異なるエピトープを用いて IL-13 に結合する拮抗剤は、結合反応をもたらす。ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 と同じエピトープを用いて IL-13 に結合するものは、結合反応をもたらさない。IL-13 を除去するための酸洗浄ステップおよび拮抗剤の添加が後続する、可変解離期間を適用することができる。結果を確認するためにチップ表面に固定化した競合抗体および第2の添加としての ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 を用いて、このステップを逆に行うことができる。ランニング緩衝液は、10 mM HEPES、150 mM NaCl および 0.005% (重量/容積) ポリソルベート 20 を含む pH 7.4 の HBS - EP+ である。

20

30

【実施例2】

【0157】

ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 エピトープ残基の同定

ペプチドマッピング：

IL-13 の配列をペプチドレベルで探査して、ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 との結合部位を同定した。N 末端から開始して 12 残基のオーバーラップで全配列をスキャンするために 34 種の 15 アミノ酸長ペプチドを合成した。ペプチドの合成、ペプチドアレイスライドの作製、抗体とのインキュベーションおよびデータ解析は、Maksimov et al. (PloS ONE 7(3): e34212) により記載されたように行った。

40

【0158】

結果を表 4 に示す。観測された結合シグナル強度 (光単位) をペプチドごとに対照非関連ヒト抗体に対するものを縦列 1 に、ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 に対するものを縦列 2 に報告する。10000 光単位を上回るシグナルは、有意であるとみなされる。34 種のペプチドの組における 2 種のオーバーラップペプチド、すなわちペプチド 22 (TQRMLSGFCPHKVS A) (配列番号 31) およびペプチド 23 (MLSGFCPHKVSAGQF) (配列番号 32) が当閾値を上回るシグナルをもたらした。両ペプチドの間のオーバーラップ配列は、MLSGFCPHKVS A (配列番号 33) である。この配列が ANTI B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 への IL-13 の結合に重要であることを証明し、最終的にその範囲をさらに絞り込むために、置換解析を実施した。この置

50

換解析のために、M L S G F C P H K V S A 配列の各残基をすべての可能な 20 種の標準アミノ酸と交換し、228 種のペプチドが最初の配列と同時に 1 アミノ酸異なっている一連の 240 種のペプチドを創製した。ANTIBODY 01951/G12 を用いた結合試験の結果を図 1 に示す。枠で囲まれた領域は、ほとんどすべてのアミノ酸により置換された場合に結合が著しく減弱または消失する残基を示す。したがって、この配列の連なり F C P H K V (配列番号 67) は、ANTIBODY 01951/G12 への I L - 13 の最小結合領域である。

【0159】

ペプチドマッピングに用いた I L - 13 の配列は以下の通りである。

S P G P V P P S T A L R E L I E E L V N I T Q N Q K A P L C N G S M V W S I N L
T A G M Y C A A L E S L I N V S G C S A I E K T Q R M L S G F C P H K V S A G Q
F S S L H V R D T K I E V A Q F V K D L L L H L K K L F R E G R F N (配列番号 34) 。

【0160】

【表 7】

表 4: 対照抗体および標的抗体(ANTIBODY 01951/G12)インキュベーションの IL-13 のペプチドのシグナル強度(光単位)

インデックス	ペプチド配列	配列番号	対照抗体補正平均値	ANTIBODY 01951/G12 補正平均値
1	SPGPVPPSTALRELI	35	44.3	-1072.3
2	FVPPSTALRELIEEL	36	-9	-1133.3
3	FSTALRELIEELVNI	37	-7.3	-210.5
4	ALRELIEELVNITQN	38	-16.7	-207
5	ELIEELVNITQNQKA	39	-2.7	-131
6	EELVNITQNQKAPLC	40	1.5	1
7	VNITQNQKAPLCNGS	41	28	-405
8	TQNQKAPLCNGSMVW	42	41.7	-350.5
9	QKAPLCNGSMVWSIN	43	27.7	-518
10	PLCNGSMVWSINLTA	44	-6.5	-982
11	NGSMVWSINLTAGMY	45	-5	-131.5
12	MVWSINLTAGMYCAA	46	19	56.5
13	SINLTAGMYCAALES	47	-1.5	-757
14	LTAGMYCAALESLIN	48	1	-99.7
15	GYCAALESLINVSG	49	1	-987
16	CAALESLINVSGCSA	50	1	-586.7
17	LESLINVSGCSAIEK	51	18.7	-340.3
18	LINVSGCSAIEKTQR	52	12.5	-539.3
19	VSGCSAIEKTQRMLS	53	15	-830.3
20	CSAIEKTQRMLSGFC	54	26	-721.3
21	IEKTQRMLSGFCPHK	55	101	2207
22	TQRMLSGFCPHKVSA	31	123	38568
23	MLSGFCPHKVSAGQF	32	23	48125.7
24	GFCPHKVSAGQFSSL	56	3.3	492.7
25	PHKVSAGQFSSLHVR	57	-24.7	-386.5
26	VSAGQFSSLHVRDTK	58	3.7	-778.5
27	GQFSSLHVRDTKIEV	59	-10.5	-291
28	SSLHVRDTKIEVAQF	60	-6	-170
29	HVRDTKIEVAQFVKD	61	-17	-734.3
30	DTKIEVAQFVKDLLL	62	-13	-438.5
31	IEVAQFVKDLLLHLK	63	-11	-810
32	AQFVKDLLLHLKRLF	64	25	-746.5
33	VKDLLLHLKRLFREG	65	19	-203
34	LLLHLKRLFREGFRN	66	322	7152.3

10

20

30

【実施例 3】

【0161】

40

IL4 - R SNP の薬理遺伝学的解析および AIR マーカー 1 ~ 9 の発見 :

ANTIBODY 01951/G12 は、完全にヒト IgG1 / モノクローナル抗体である。CQAX576A2207 は、既存の喘息療法に追加される場合、反復投与後の中等度から重度の持続性喘息を有する患者における ANTIBODY 01951/G12 の有効性および安全性を評価するための第 II 相臨床試験であった。

【0162】

IL4 - R 遺伝子におけるいくつかの一塩基多型 (SNP) と ANTIBODY 01951/G12 を投与した患者における喘息の増悪のリスクとの関連性を評価するために、CQAX576A2207 試験に登録された患者から DNA を採取し、これらの試料中の IL4 - R 遺伝子における 9 つの SNP の遺伝子型決定を行った。ANTIBOD

50

Y 01951 / G12 を投与した患者における、IL4 - R 遺伝子における SNP と喘息増悪のリスクならびに喘息の他の臨床的エンドポイントとの関連性の証拠を評価するために統計的検定を行った。

【0163】

この方法で、以下の目的で薬理遺伝学的解析を行った。

- ・ IL4 - R 遺伝子における特定の SNP が ANTI BODY 01951 / G12 を投与した患者における喘息増悪のリスクと関連するかどうかを評価するため
- ・ 特定の SNP が ANTI BODY 01951 / G12 を投与した患者における ACQ7 スコア、FEV1 または I g E レベルのベースラインからの変化と関連するかどうかを評価するため
- ・ 前述の SNP がプラセボを投与した患者における喘息増悪のリスクと関連するかどうかを評価するため

10

【0164】

治験対象母集団

治験対象母集団は、以下の基準を満たしていたすべての患者を含んでいた。

- ・ C Q A X 5 7 6 A 2 2 0 7 臨床試験の最終解析対象集団に含まれていた、かつ
- ・ 臨床データベースに記録された性と遺伝学的に判定された性との不一致を有さなかった

【0165】

評価した臨床エンドポイント

IL4 - R SNP と以下の喘息臨床エンドポイントとの関連性の証拠を評価するために統計的検定を行った。

20

- ・ ベースラインから 24 週目までの少なくとも 1 回の喘息増悪の発生のリスク
- ・ ベースラインから 24 週目までの ACQ7 スコアの平均絶対変化
- ・ ベースラインから 24 週目までの FEV1 レベルの平均変化の百分率
- ・ ベースラインから 24 週目までの I g E レベルの平均変化の百分率

【0166】

評価した遺伝子マーカー

ANTI BODY 01951 / G12 に対する反応に関連する遺伝子変異体を同定するために以下の戦略を用いた。

30

候補 SNP

この薬理遺伝学的解析に用いた 9 種の SNP を、遺伝子構造に対するそれらの位置および該当する場合、遺伝子産物に対するそれらの影響とともに表 5 に示す。それらを遺伝子に沿って、それらの物理的順序に示す。Taqman プラットフォームを用いて SNP の遺伝子型決定を行った。

【0167】

【表 8】

表 5

SNP	報告されたピトラキンラ 増悪リスクとの関連	位置	影響	
rs1110470	あり	イントロン	不明	
rs3024530	あり	イントロン	不明	
rs1805010	あり	エクソン	アミノ酸変化 (I→V)	10
rs2239347	あり	イントロン	不明	
rs1805011	なし	エクソン	アミノ酸変化 (E→A)	
rs1801275	なし	エクソン	アミノ酸変化 (Q→R)	
rs8832	あり	3' UTR	遺伝子転写レベルに影響を与えるいくつかの UTR 変異体	
rs1029849	あり	3'近位	不明	
rs4787956	あり	3'近位	不明	20

UTR、非翻訳領域

【0168】

全ゲノム関連研究 (GWAS)

Illumina Omni5 Exomeチップを用いて全ゲノム関連研究 (GWAS) を行った。IL4-R 遺伝子に位置するすべてのSNPを評価した。

【0169】

IL4-R 遺伝子の再配列決定

Omni5 Exomeチップ上に含まれていなかったさらなる変異体を同定することができるかどうかを判断するために、IL4-R 遺伝子における大部分のエクソンならびに3'非翻訳領域 (UTR) についてサンガー法配列決定を実施した。 30

【0170】

遺伝子型決定法

候補SNP

試料反応物は、供給業者により推奨されたプロトコールであるTaqMan SNP Genotyping Assays Protocol (PN4332856D) に従って、以下の例外を除いてTaqMan Universal Masterミックス (PN432614) を用いて準備した。

- ・ 反応物当たり2.00 μLのDNA試料 40
- ・ 反応物当たり0.25 μLの水を加えた。

PCR反応は、以下の例外を除いて、供給業者プロトコールに規定のプログラムを用いてGeneAmp 9700 (Applied Biosystems) で実施された。

- ・ 標準熱プロファイルを40でなく、50サイクルで用いる。

エンドポイント読取りは、ABI PRISM 7900HT配列検出システムで、データ解析は、SNPマネージャーおよびSDS 2.2.2 (Applied Biosystems) により実施した。

【0171】

GWAS

GWASのためのデータは、Illumina HumanOMNI5 Exomeマイ 50

クロアレイプラットフォームを用いて得た。

【0172】

IL4-R 遺伝子の再配列決定

SNPsは、IL4-R (NT_010393.15)におけるサンガー法配列決定により同定した。PCRは、M13ユニバーサル配列タグを有するユニークプライマーを用いて実施した。各コーディング領域のアンプリコンを、ユニークまたはユニバーサルプライマーおよびBigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems、4337456)を用いて双方向性に配列決定した。配列決定産物をCleanSEQ (Beckman、A29154)により除去し、配列検出のためのPOP-7を備えた3730xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems)にかけた。トレースをPhredPhrap (University of Washington)を用いてNCBIからの各アンプリコンについて参照配列に対してアライメントし、次いでConsed (University of Washington、version 19.0)を用いて標準配列との不一致について視覚的に検査した。配列の変異を記録し、可能な場合、対応するコーディング変化を明らかにした。

10

【0173】

統計手法：

喘息増悪リスクの統計解析

SNPと喘息増悪のリスクとの関連性のすべての検定は、国を条件付け因子とした、SAS version 9.3におけるPROC LOGISTICを用いた条件付きロジスティック回帰モデルにより実施した。すべての検定は、異型接合体におけるリスクが2つの同型接合体クラス内のその中間にあることを意味する、遺伝子型と増悪リスク（ロジットスケール上）との間の相加的関係の仮説を評価するためにデザインした。相加仮説は、遺伝子型を、患者が保有するマイナー（すなわち、CQAX576AS2207標本においてさほど一般的でない）対立遺伝子のコピー数に等しい連続変数として遺伝子型を規定することにより検定した。

20

【0174】

人種および民族は、遺伝子関連試験における一般的な交絡因子であることが公知であり、したがって、可能な場合、関連検定において人種および民族について調整することが望ましい。CQAX576AS2207試験では、人種および民族の分布が過度に不均衡であるため、これらの因子について調整することができなかった。そのためロジスティック回帰は、その代わりにそれらの因子の代用としての国について条件付けした。

30

【0175】

統計的有意性を評価するためにスコア統計量を用いた。多重検定についての調整は行わなかった。

【0176】

ACQ7、FEV1およびIgEのベースラインからの変化の解析

SNPとACQ7のベースラインからの絶対変化、FEV1のベースラインからの変化百分率およびIgEのベースラインからの変化百分率との関連に関するすべての検定は、SAS version 9.3におけるPROC GENMODを用いた線型モデルにより行った。すべての検定で、3.4.1項で述べたように、遺伝子型とエンドポイントとの間の相加的関係の仮説を評価した。国、アトピーの病歴、維持経口コルチコステロイド使用および対応するエンドポイントのベースラインレベルを共変量として含めた。ワルドカイ二乗検定を用いて統計的有意性を評価した。多重検定についての調整は行わなかった。

40

【0177】

全般的有意性を評価するための並べかえ検定

並べかえ検定は、実際にSNPのいずれかとANTIBODY 01951/G12増悪リスクとの間に関連が存在しなかった場合に、表5の上部7つのSNP（すなわち、下

50

部の2つのSNP：rs1029849およびrs4787956を除く)のそれぞれがANTIBODY 01951/G12投与患者における増悪が存在しなかった同型接合型遺伝子型クラスを有することが見いだされるという所見の尤度を評価するために実施した。

【0178】

並べかえ検定は、以下のステップに従って進めた。

- ・ 94例の患者のうち12例のみが増悪を経験したが、これらの12例の患者が無作為に選択されたことが成り立つように、最初の並べかえのために、増悪状態(あり/なし)を94例のANTIBODY 01951/G12投与患者に対して無作為に並べかえた。すべての遺伝子型データは、不変のままとした。

- ・ この並べかえデータセットを用いて、各SNPを評価して、それが増悪が存在しなかった同型接合型遺伝子型クラスを有していたかどうかを判定した。7つのSNPすべてがそのような遺伝子型クラスを有することが認められた場合、この並べかえデータセットにフラグを立て、その所見を記録した。

- ・ 最初の2つのステップを1000回繰り返した。フラグが立てられて、7つのSNPのそれぞれが増悪を有さない同型接合型遺伝子型クラスを有していたことを示す並べかえデータセットの百分率は、この所見の経験的有意水準に相当していた。したがって、フラグが立てられデータセットの小さい百分率は、そのような結果を偶然に観測する低い尤度を示すものであり、ANTIBODY 01951/G12投与患者における喘息増悪のリスクがIL4-R 遺伝子におけるSNPによる影響を受けるという証拠と解釈される。

【0179】

連鎖不平衡グラフにおける r^2 乗値の計算

LDグラフにおける r^2 値は、Haplviewソフトウェア(Barrett et al, 2004)を用いて計算した。

【0180】

予測のためのSNPの最適な数を評価するための交差妥当化解析

交差妥当化は、どのアプローチが最高予測精度を有するモデルをもたらす可能性が最も高いかを評価するために予測モデルの構築への代替アプローチを比較するのに用いることができる統計的方法である。方法は、患者の利用可能なセットを訓練セットとテストセットに分割し、代替モデル構築アプローチを訓練セットにのみ適用し、得られたモデルを用いて、テストセットにおける患者のアウトカムを予測し、どのモデルが最も正確に予測したかを判定することを必要とする。この手順を多数回反復し、予測をテストセットにわたって平均する。特定のアプローチが他のアプローチより正確な予測をもたらす傾向がある場合、このアプローチが、将来の試験に適用する場合に最高予測精度を有するモデルももたらす可能性があることが示唆される。

【0181】

交差妥当化のこの適用において、選択されるSNPが以下に示すモデル構築アプローチのそれぞれについて決定されたならば、予測モデルを構築するために線型判別分析(LDA)を適用した。選択に利用できるマーカーのセットは、表5に示した上部7つのIL4-Rのうち6つからなっていた。rs3024530は除去した。その理由は、それがrs1805010とほぼ完全に相関していたからである。該手順をANTIBODY 01951/G12を投与した患者に適用して、以下のモデル構築アプローチを比較した。

- ・ 2つの連鎖不平衡(LD)ブロックのそれぞれの最も有意なSNPを含む
- ・ 上記の選択された2つのSNPならびに次の最も有意なSNPを含む
- ・ 2つのLDブロックのそれぞれの2つの最も有意なSNPを含む
- ・ 上記の選択された4つのSNPならびに次の最も有意なSNPを含む
- ・ 6つのSNPすべてを含む

【0182】

10

20

30

40

50

追加の SNP を含む予測モデルが 2 つの LD ブロックからの 1 つの最も有意な SNP のみを含むものより実質的に高い予測精度を有する可能性があるかどうかを評価するために結果を比較した。

結果：

【 0 1 8 3 】

IL4 - R SNP の遺伝子型頻度

合計 94 例の ANTIBODY 01951 / G12 投与患者および 102 例のプラセボ投与患者を表 5 に示した IL4 - R 遺伝子における 9 つの SNP についての遺伝子型同定に供した。両方がプラセボ投与の 2 例の患者は、臨床データベースに記録された性と遺伝学的に判定された性と不一致を示したので、解析から除外した。両者は国が同じであり、試料が取り替えられた可能性があることが示唆される。

10

【 0 1 8 4 】

94 例の ANTIBODY 01951 / G12 投与患者のうちの 12 例 (12.8%) が試験中に少なくとも 1 回の喘息の増悪を経験したのに対して、100 例のプラセボ投与患者のうちの 23 例 (23.0%) が経験した。この分布は、各 SNP の Hardy - Weinberg 平衡と一致していた。

【 0 1 8 5 】

【表 9】

表 0-1 ANTIBODY 01951/G12 およびピトラキナ試験における遺伝子型頻度分布

20

SNP	遺伝子型頻度分布	ANTIBODY 01951/G12 試験
		n (%)
rs1110470	GG	61 (31.4%)
	AG	97 (50.0%)
	AA	36 (18.6%)
rs3024530	AA	48 (24.7%)
	AG	106 (54.6%)
	GG	40 (20.6%)
rs1805010	AA	47 (24.5%)
	AG	105 (54.7%)
	GG	40 (20.8%)
rs2239347	AA	48 (24.7%)
	AC	98 (50.5%)
	CC	48 (24.7%)
rs1805011	AA	159 (82.4%)
	AC	31 (16.1%)
	CC	3 (1.6%)
rs1801275	AA	127 (65.5%)
	AG	56 (28.9%)
	GG	11 (5.7%)
rs8832	GG	58 (29.9%)
	AG	93 (47.9%)
	AA	43 (22.2%)
rs1029849	GG	68 (35.2%)
	AG	86 (44.6%)
	AA	39 (20.2%)
rs4787956	AA	71 (36.6%)
	AG	99 (51.0%)
	GG	24 (12.4%)

30

40

遺伝子型頻度は、ANTIBODY 01951/G12 およびプラセボアームを合わせるにより計算した。

50

【0186】

IL4-R SNPと増悪のリスクとの関連

試験中に少なくとも1回の喘息の増悪を経験したANTIBODY 01951/G12投与患者の割合を9つの遺伝子型同定済みSNPのそれぞれの遺伝子型クラス別に、SNPと喘息の増悪との関連の対応する検定の有意水準とともに図2に示す。これらの7つのSNPのうち6つは、p値が0.005~0.015の範囲にあることにより、ANTIBODY 01951/G12に対する反応とも有意に関連していたが、残りのSNPは、0.066のp値により有意性に近かった。さらに、SNPは、一般的に両試験において増悪リスクに対する相加的効果を示した。これは、異型接合体のリスクが一般的に2つの同型接合体クラスのその中間にあることを意味し、両療法の増悪リスクが関連SNPの個体により保有されるリスク対立遺伝子の数とともに増大することを示唆する。

10

【0187】

人種は、遺伝子関連試験における一般的な交絡因子であることが周知であるので、自己報告白人患者のみを用いてANTIBODY 01951/G12投与患者の関連検定を繰り返したが、p値は不変であった。これは、94例の患者のうち89例(94.7%)が白人であり、5例の非白人がすべて増悪がなかった国の患者であったためである可能性がある。

【0188】

ANTIBODY 01951/G12試験において特に注目すべきことに、7つのSNPのそれぞれについて、ANTIBODY 01951/G12投与患者で増悪が認められなかった1つの同型接合体クラスが存在しており、これは、偶然に起こることがありそうもない結果である。

20

【0189】

IL-4RA受容体におけるアミノ酸変化をコードする、表5に示した2つの下部のSNPは、0.091および0.10のp値によって関連のより弱い証拠を示した。

【0190】

少なくとも1回の喘息の増悪を経験したANTIBODY 01951/G12試験におけるプラセボ投与患者の割合を9つの遺伝子型同定SNPの遺伝子型別に図3に示す。ANTIBODY 01951/G12アームに関する結果と異なり、プラセボ投与患者は、SNPのいずれについても遺伝子型と増悪リスクとの関連の証拠を示さなかった。

30

【0191】

この薬理遺伝学的解析に関するすべての表および図に示すSNPは、遺伝子内の物理的位置に従って順序付けられている。

【0192】

IL4-R SNPと他の喘息エンドポイントとの関連

9つの遺伝子型同定SNPを、ACQ7スコアのベースラインからの変化、FEV1のベースラインからの変化の百分率、およびIGEのベースラインからの変化の百分率という3つの他の喘息エンドポイントとの関連についてもANTIBODY 01951/G12投与患者において評価した。すべてのエンドポイントを24週目に評価した。すべての関連検定が相対的対立遺伝子効果(異型接合体における平均反応が2つの同型接合体クラスのそれらの中間にあることを意味する)の仮説を評価したので、表6にこれらの3つのエンドポイントのそれぞれに対するマイナー対立遺伝子(すなわち、この標本においてさほど一般的でない)の1つのさらなるコピーの効果を示す。例えば、相加モデルのもとでは、rs8832におけるマイナー対立遺伝子の1つのさらなるコピーを保有することは、0の代わりに1コピーを保有するか、1の代わりに2コピーを保有するかにかかわらず、7.6%のFEV1のベースラインからの平均増加を伴う。したがって、0の代わりに2コピーを保有することは、15.2%の平均増加を伴う。

40

【0193】

喘息増悪エンドポイントに関する対応する結果も比較のために示す。この場合、効果量は、マイナー対立遺伝子の1つのさらなるコピーに関連するオッズ比を表す。したがって

50

、rs8832におけるマイナー対立遺伝子の1つのさらなるコピーを保有することは、増悪を経験するオッズ比の3.8倍の増加を伴う。オッズ比は、乗法性であるので、0の代わりに2コピーを保有することは、増悪を経験するオッズ比の 3.8^2 、または14.6倍の増加を伴う。

【0194】

多重検定についての調整がない場合でさえ、どのSNPもACQ7またはIgEエンドポイントについて統計的有意性に到達または近づくことがなかった。FEV1エンドポイントについては、 $p < 0.002$ を有する3つのSNPのクラスター(rs8832、rs1029489およびrs4787956)を含む、4つのSNPが有意性に到達した。しかし、ANTIBODY 01951/G12に対する反応に対するこれらの3つのSNPの効果は、喘息増悪について観測されたものと反対方向であり、具体的には、3つのSNPのそれぞれについて、マイナー(標本においてさほど一般的でない)対立遺伝子が増悪のより高いリスクに関連していたが、FEV1のベースラインからの平均増加にも関連していた。他のSNP、すなわちrs1110470もボーダーライン有意性に到達しただけでなく、増悪について観測されたものと反対方向でもあり、その近傍の他のどのSNPも有意性に到達または近づくことがなかった。

【0195】

【表10】

表6 SNPと24週目の喘息エンドポイントとの関連の検定の結果

SNP (マイナー 対立遺伝子)	ACQ7 (BLからの変化)		FEV1 (BLからの変化%)		Serum IgE (BLからの変化%)		喘息増悪	
	効果量 ¹ (平均Δと 95%CI)	P値	効果量 ² (平均Δと 95%CI)	P値	効果量 ² (平均Δと 95%CI)	P値	効果量 ³ (オッズ比と 95%CI)	P値
rs1110470 (A)	-0.039 ± 0.23	0.73	-5.4 ± 5.3	0.047	+4.7 ± 13.9	0.51	0.15 (0.036, 0.64)	0.0058
rs3024530 (G)	+0.142 ± 0.24	0.24	+2.7 ± 5.8	0.37	+0.6 ± 14.7	0.94	4.2 (1.2, 14.6)	0.015
rs1805010 (G)	+0.172 ± 0.24	0.16	+2.7 ± 5.9	0.38	-0.6 ± 14.9	0.94	5.1 (1.3, 19.9)	0.010
rs2239347 (C)	+0.023 ± 0.22	0.84	+3.2 ± 5.4	0.25	-0.2 ± 13.7	0.98	2.8 (0.9, 8.7)	0.066
rs1805011 (C)	-0.106 ± 0.35	0.55	+0.1 ± 8.5	0.98	-4.6 ± 21.4	0.67	NC ⁴	0.091
rs1801275 (G)	-0.042 ± 0.25	0.74	+2.9 ± 6.3	0.36	-3.7 ± 15.6	0.64	0.30 (0.066, 1.4)	0.10
rs8832 (A)	-0.049 ± 0.20	0.63	+7.6 ± 4.7	0.0014	-7.2 ± 12.5	0.26	3.8 (1.2, 11.9)	0.013
rs1029489 (A)	-0.037 ± 0.20	0.72	+7.0 ± 4.6	0.0033	-6.3 ± 12.4	0.32	4.2 (1.4, 12.9)	0.0054
rs4787956 (G)	-0.081 ± 0.22	0.47	+7.2 ± 5.1	0.0064	-5.4 ± 13.7	0.44	3.9 (1.3, 11.7)	0.0080

¹マイナー対立遺伝子の1つのさらなるコピーに関連するベースラインから24週目までのACQ7の平均絶対変化

²マイナー対立遺伝子の1つのさらなるコピーに関連するベースラインから24週目までのFEV1またはIgEの平均変化の百分率

³マイナー対立遺伝子の1つのさらなるコピーに関連するベースラインと24週目の間に喘息増悪を経験するリスクのオッズ比

⁴増悪を有するすべての患者が同じ遺伝子型(AA)であったため計算できない

【0196】

増悪関連の全般的有意性を評価するための並べかえ検定

SNPと増悪リスクとの間に実際には関連がなかった、すなわち偶然のアーチファクトとされた場合、ANTIBODY 01951/G12増悪結果と同様の関連結果を得るにはどのようにすることが可能であるかを評価するために並べかえ検定を実施した。特に興味深いことは、表5に示した上部7つのSNPのそれぞれについて、ANTIBODY 01951/G12解析で増悪が存在しなかった1つの同型接合クラスが現出したという所見であった。したがって、並べかえ検定は、これがどのような頻度で偶然に起こると

予想されるかに焦点を合わせた。得られた1000の並べかえデータセットのうち、2つだけが、7つのSNPのそれぞれが増悪のない1つの同型接合クラスを有していたという結果をもたらした。したがって、真の関連がなかった場合にこの結果を観測する確率は、0.002であると推定された。

【0197】

SNPの連鎖不平衡解析

染色体上の互いに近い位置にある対立遺伝子は、一緒に遺伝する傾向がある。これらの対立遺伝子が類似の集団頻度も有する場合、所定のSNPにおける対象の遺伝子型を知ることが、隣接するSNPにおける同じ対象の遺伝子型を比較的の高い精度で予測することを可能にし得るように、それらは、互いに相関している可能性がある。この概念は、「連鎖不平衡」(LD)と呼ばれている。遺伝子関連研究との関連性は、小領域における複数のSNPが遺伝子型との関連の証拠を示し得ることである。しかし、これらのSNPは、互いにLDであり得るため、所定のSNPが他の隣接するSNPから既に得られたものを超えた表現型との関連の実質的な量の証拠をもたらさない可能性がある。

10

【0198】

LDは、ゲノムを通して「ブロック」構造で起こることが公知である。各ブロック、または「クラスター」は、同じブロック内のSNPの対の間の相関が比較的の高いのに対して、異なるブロックにおけるSNPの対の間の相関は比較的に低いような、SNPの群を含む。表5に示した上部7つのSNP間のLDおよびANTIBODY 01951/G12増悪の解析により、図4に示すように、2つのLDブロックの存在が明らかになった。セルにおける数値は、SNPの対応する対の間の相関の標準的尺度 - またはLDの強さ - である r^2 値(100を掛けた)を表す。100の r^2 値は、2つのSNPが完全に相関していることを示し、一方、0は、完全な独立性を示す。

20

【0199】

図からわかるように、最初の4つのSNPが1つのブロックを形成し、その内部のSNPの対の間の相関は、56~95の範囲にある。 $r_{s3024530}$ および $r_{s1805010}$ のSNPは、ほぼ完全に相関している。最後の3つのSNPが第2のブロックを形成し、一対相関は、59~80の範囲にある。これと対照的に、第1のブロックのどのSNPも第2のブロックのいずれのSNPとの高い相関を示さず、最高の一対相関は、32である。

30

【0200】

予測のためのSNPの最適な数を評価するための交差妥当化解析

ANTIBODY 01951/G12の投与後の患者の喘息増悪のリスクを予測するための表5に示した上部7つのIL4-R SNPのうち6つ($r_{s1805010}$ とほぼ完全に相関していたため $r_{s3024530}$ を除外した)を用いる戦略を比較するために交差妥当化解析を行った。LD解析により、それぞれが増悪リスクとの関連の証拠を示すSNPの2つのおおむね独立したブロックが特定されたため、両ブロックからの代表を含む予測モデルが1つのブロックのみからの代表を含む予測モデルよりも増悪のリスクが低い患者を特定する大きい能力を有する可能性があるとして予想することは妥当である。しかし、これは、各ブロックから1つのSNPのみを選択することが十分であるかどうか、または追加のSNPを含めることが有益であるかどうかという疑問を提起するものであった。交差妥当化解析により、追加のSNPを各ブロックからの1つを超えて含めた場合に喘息増悪の低リスクの患者を特定する予測モデルの期待される能力が実質的に改善しないことが示された。

40

【0201】

追加情報

7つのSNPの遺伝子型頻度分布を国および民族集団別に表7および8に示す。

【0202】

【表 1 1】

表 7 国別の IL4-Rα SNPs の遺伝子型頻度分布

SNP	遺伝子型 N=	QAX576A2207 194	ARG 25	BEL 12	CZE 30	DEU 57	POL 25	RUS 35	USA 12
rs1805010	AA	0.24	0.20	0.00	0.25	0.37	0.24	0.12	0.36
	AG	0.55	0.64	0.67	0.46	0.53	0.60	0.53	0.45
	GG	0.21	0.16	0.33	0.29	0.11	0.16	0.35	0.18
rs8832	GG	0.30	0.36	0.17	0.29	0.30	0.28	0.31	0.33
	AG	0.48	0.48	0.50	0.50	0.47	0.60	0.46	0.25
	AA	0.22	0.16	0.33	0.21	0.23	0.12	0.23	0.42
rs4787956	AA	0.37	0.40	0.08	0.32	0.39	0.44	0.37	0.42
	AG	0.51	0.56	0.67	0.50	0.47	0.52	0.51	0.42
	GG	0.12	0.04	0.25	0.18	0.14	0.04	0.11	0.17
rs3024530	AA	0.25	0.20	0.00	0.25	0.37	0.24	0.14	0.33
	AG	0.55	0.64	0.67	0.46	0.51	0.60	0.54	0.50
	GG	0.21	0.16	0.33	0.29	0.12	0.16	0.31	0.17
rs1029489	GG	0.35	0.36	0.18	0.36	0.37	0.40	0.34	0.33
	AG	0.45	0.48	0.46	0.43	0.46	0.48	0.43	0.33
	AA	0.20	0.16	0.36	0.21	0.18	0.12	0.23	0.33
rs1110470	GG	0.31	0.36	0.42	0.39	0.25	0.24	0.37	0.25
	AG	0.50	0.48	0.50	0.46	0.51	0.56	0.49	0.50
	AA	0.19	0.16	0.08	0.14	0.25	0.20	0.14	0.25
rs2239347	AA	0.25	0.24	0.08	0.25	0.32	0.24	0.14	0.42
	AC	0.51	0.48	0.42	0.46	0.56	0.48	0.54	0.42
	CC	0.25	0.28	0.50	0.29	0.12	0.28	0.31	0.17

10

20

【 0 2 0 3】

【表 1 2】

表 8 民族集団別の IL4-Rα SNPs の遺伝子型頻度分布

SNP	遺伝子型 N=	QAX576A2207 194	ASW 49	CHB 41	CHD 84	GIH 88	LWK 90	MEX 49	MKK 142	TSI 88	CEU 112	HCB 42	JPT 86	YRI 112
rs1805010	AA	0.24	0.24	0.27	0.23	0.39	0.24	0.24	0.32	0.24	0.24	0.50	0.19	0.30
	AG	0.55	0.51	0.46	0.54	0.45	0.46	0.43	0.43	0.55	0.54	0.33	0.34	0.49
	GG	0.21	0.24	0.27	0.24	0.16	0.30	0.33	0.37	0.14	0.22	0.17	0.48	0.21
rs8832	GG	0.30	0.00	0.20	0.25	0.35	0.00	0.27	0.03	0.32	0.26	0.24	0.19	0.02
	AG	0.48	0.33	0.44	0.52	0.49	0.24	0.53	0.27	0.52	0.47	0.43	0.39	0.25
	AA	0.22	0.67	0.37	0.24	0.16	0.76	0.20	0.69	0.16	0.28	0.33	0.42	0.73
rs4787956	AA	0.37	0.43	0.17	0.24	0.40	0.37	0.30	0.38	0.38	0.39	0.26	0.16	0.41
	AG	0.51	0.49	0.44	0.50	0.45	0.56	0.52	0.52	0.50	0.43	0.44	0.41	0.43
	GG	0.12	0.08	0.39	0.26	0.15	0.08	0.18	0.10	0.13	0.18	0.30	0.43	0.16
rs3024530	AA	0.25	0.22	0.27	0.26	0.39	0.26	0.24	0.17	0.30	0.23	0.49	0.19	0.27
	AG	0.55	0.53	0.49	0.55	0.42	0.42	0.44	0.54	0.57	0.54	0.30	0.31	0.50
	GG	0.21	0.24	0.24	0.19	0.19	0.32	0.32	0.29	0.14	0.23	0.21	0.50	0.24
rs1029489	GG	0.35									0.48	0.22	0.18	0.03
	AG	0.45									0.38	0.44	0.31	0.22
	AA	0.20									0.13	0.33	0.51	0.75
rs1110470	GG	0.31									0.27	0.41	0.60	0.27
	AG	0.50									0.41	0.27	0.36	0.49
	AA	0.19									0.32	0.32	0.04	0.24
rs2239347	AA	0.25									0.28	0.40	0.20	0.32
	AC	0.51									0.50	0.42	0.49	0.45
	CC	0.25									0.22	0.18	0.31	0.23

30

40

集団	説明	集団	説明
ASW	米国南西部のアフリカ系	MKK	ケニアのキエワのサイ族
CHB	中国北京の漢民族(現在)	TSI	イタリアのトスカナ人
CHD	コロラド州都市デンバーの中国人	CEU	北および西ヨーロッパ系のヨーロッパ居住人
GIH	オーストラリアのインドネシア出身インド人	HCB	中国北京の漢民族(旧)
LWK	ケニアのウェブレイ(Webuye)のルハ族	JPT	日本東京の日本人
MEX	メキシコ州ロサベリスのメスコ系	YRI	ナイジェリア・イバダンのヨルバ族

出典:dbSNP データベース、National Center for Biotechnology Information

【 0 2 0 4】

表 5 に示した上部 7 つの SNP は、本試験において ANTI BODY 01951 / G 12 を投与した患者における増悪リスクと関連することが見いだされた。7 つの SNP のうちの 6 つは、0.005 ~ 0.015 の範囲の有意な p 値をもたらしたが、残りの SN

50

Pは、有意性に接近した。交絡のリスクを軽減するために解析を白人患者に限定した場合、同じp値が得られた。さらに、ANTIBODY 01951/G12に対する反応と大部分のSNPとの特定のパターンの関連は、増悪リスクとの相加関係を示した。すなわち、異型接合体内のリスクは、2つの同型接合クラス内のその中間にあることが認められた。最後に、ANTIBODY 01951/G12投与患者において、7つのSNPのそれぞれが、増悪がなかった特定の同型接合クラスを有していたことが認められた。並べかえ検定により、真の関連がない場合にこの結果を観測する確率が0.002であることが示された。総合すると、ANTIBODY 01951/G12の機序に対するIL4-R 遺伝子の重要性に加えて、これらの結果は、ANTIBODY 01951/G12を投与した患者における喘息増悪のリスクがIL4-R 遺伝子におけるSNPによる影響を受ける強い可能性を示唆するものである。

10

【0205】

さらに、IL4-R 遺伝子における2つの他のSNP（表5における下部の2つのSNP）をANTIBODY 01951/G12投与患者における増悪リスクとの関連の可能性について評価した。その理由は、喘息疾患表現型とそれらとの関連が報告されたためであり、またそれらがアミノ酸の変化をコードするためである。両方が他の7つのSNPより有意性が低かった（ $p = 0.091$ および 0.10 ）。

【0206】

ANTIBODY 01951/G12試験においてプラセボを投与した患者におけるIL4-R 遺伝子におけるSNPと増悪リスクとの関連の証拠は見いだされなかった。ANTIBODY 01951/G12機序の知識と総合すると、これは、増悪リスクに対するこれらのSNPの影響が薬物機序に特有のものであり、より一般的な疾患重症度関連を反映しないことを示唆するものである。さらに、これらのSNPとACQ7スコアまたはIgEレベルのベースラインからの変化との関連の証拠は見いだされず、少数のSNPのみがFEV1の変化と有意に関連し、これらの関連は、増悪リスクについて認められるものと反対の方向を指し示している。これにより、増悪に対する患者の感受性に影響を及ぼす遺伝機構が他の喘息エンドポイントに関するそれと異なることが示唆される。

20

【0207】

ANTIBODY 01951/G12投与患者におけるこの薬理遺伝学的関連の強い証拠は、ANTIBODY 01951/G12の投与後の患者の喘息増悪のリスクを予測するためのこれらのSNPにおける特定の遺伝子型または遺伝子型の組合せの使用を示唆している。

30

【0208】

表5に示すように、rs1805010は、アミノ酸置換を引き起こすが、rs8832は、遺伝子転写レベルに影響を及ぼすことが公知の領域である、3'非翻訳領域（UTR）に存在する。rs1805010が第1のLDブロックにあるが、rs8832は第2のLDブロックにあるので、これらの2つのSNPは、増悪リスクの予測モデルを開発するのに有用である。XQAX576A2207試験におけるこれらの2つのSNPのクロス集計遺伝子型頻度を表9に示す。

【0209】

40

【表 1 3】

表 9 CQAX576A2207 試験における rs1805010 および rs8832 のクロス集計遺伝子型頻度

		rs8832		
		GG(より低い増悪リスク)	AG	AA(より高い増悪リスク)
rs1805010	AA(より低い増悪リスク)	33 (17.2%)	9 (4.7%)	5 (2.6%)
	AG	20 (10.4%)	71 (37.0%)	14 (7.3%)
	GG(より高い増悪リスク)	5 (2.6%)	11 (5.7%)	24 (12.5%)

遺伝子型頻度は、ANTIBODY 01951/G12 およびプラセボアームを合わせるにより計算した。

【実施例 4】

【0 2 1 0】

喘息増悪の低減を評価する方法は、当業者に公知であり、以下の A C Q - 5 および / または A Q L Q - S の使用を含む。

【0 2 1 1】

【表 1 4】

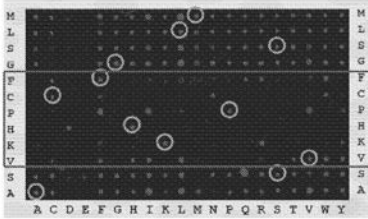
喘息管理質問票-5(ACQ5)

評価日
DD-MON-YYYY

- | | | | |
|--------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | 平均で、過去 1 週間に夜間の喘息のために何回目覚めましたか？ | <input type="checkbox"/> 0 全くない
<input type="checkbox"/> 1 ほとんどない
<input type="checkbox"/> 2 2、3 回
<input type="checkbox"/> 3 数回
<input type="checkbox"/> 4 多数回
<input type="checkbox"/> 5 極めて多数回
<input type="checkbox"/> 6 喘息のため眠れなかった | 10 |
| 2 | 平均で、過去 1 週間に朝に目覚めた時に喘息の症状はどれほど悪かったですか？ | <input type="checkbox"/> 0 無症状
<input type="checkbox"/> 1 非常に軽い症状
<input type="checkbox"/> 2 軽い症状
<input type="checkbox"/> 3 中程度の症状
<input type="checkbox"/> 4 かなり重い症状
<input type="checkbox"/> 5 重い症状
<input type="checkbox"/> 6 非常に重い症状 | 20 |
| 3 | 一般的に、過去 1 週間に喘息のために活動がどの程度制限されましたか？ | <input type="checkbox"/> 0 全く制限されなかった
<input type="checkbox"/> 1 非常にわずかに制限された
<input type="checkbox"/> 2 わずかに制限された
<input type="checkbox"/> 3 中程度に制限された
<input type="checkbox"/> 4 非常に制限された
<input type="checkbox"/> 5 極めて制限された
<input type="checkbox"/> 6 完全に制限された | 30 |
| QSACQ03_1 著作権:2001 年 4 月 | | | |
| 4 | 一般的に、過去 1 週間に喘息のためにどれほどの息切れを経験しましたか？ | <input type="checkbox"/> 0 ない
<input type="checkbox"/> 1 非常にわずか
<input type="checkbox"/> 2 わずか
<input type="checkbox"/> 3 中程度の量
<input type="checkbox"/> 4 かなり多い
<input type="checkbox"/> 5 多大
<input type="checkbox"/> 6 非常に多大 | |
| 5 | 一般的に、過去 1 週間にどれほどの時間喘鳴がありましたか？ | <input type="checkbox"/> 0 全くない
<input type="checkbox"/> 1 極めて短時間
<input type="checkbox"/> 2 わずかな時間
<input type="checkbox"/> 3 中程度の量の時間
<input type="checkbox"/> 4 長時間
<input type="checkbox"/> 5 ほとんどの時間
<input type="checkbox"/> 6 常時 | 40 |

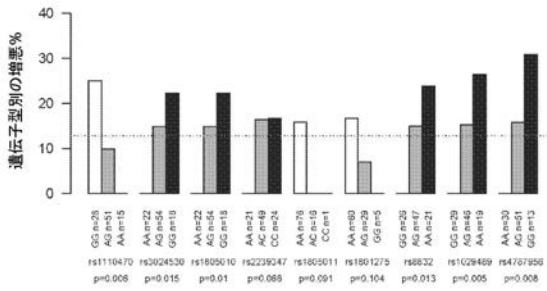
【 図 1 】

図1
置換解析:
20種の標準アミノ酸のすべてに対する配列 MLSGFCPHKVS A の各残基の置換



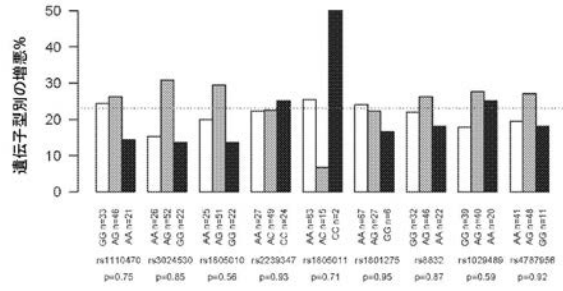
【 図 2 】

図2 ANTIBODY 01951/G12 投与患者の遺伝子型クラス別の増悪リスク



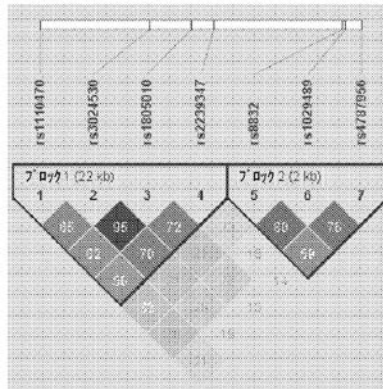
【 図 3 】

図3 ANTIBODY 01951/G12 試験におけるプラセボ投与患者の遺伝子型クラス別の増悪リスク



【 図 4 】

図4
IL4-Rα SNPs における2つの連鎖不平衡ブロックの同定



【 配列表 】

2017513937000001 .app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB2015/052551
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12Q1/68 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/156000 A2 (AEROVANCE INC [US]; OTULANA BABATUNDE [US]) 15 December 2011 (2011-12-15) cited in the application	1-6, 10-13, 19-21
Y	[0007]-[00010], [0017], [0022], [0023] and claims 39-41	7-9, 14-18,22
Y	WO 2007/045477 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BUECHLER JOE [US]; CAMPBE) 26 April 2007 (2007-04-26) cited in the application p. 2, 120 to p. 3, l. 31, tab. 1, 3-4a and p. 56 l. 1-47	7-9, 14-18,22
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 June 2015		Date of mailing of the international search report 01/07/2015
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 Lapopin, Laurence

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2015/052551

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	REBECCA E SLAGER ET AL: "IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an antiIL-4 receptor antagonist", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 130, no. 2, 27 March 2012 (2012-03-27), pages 516-522.e4, XP028431308, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2012.03.030 [retrieved on 2012-03-29]	1-6, 10-13, 19-21
Y	abstract, p 517 col. 1, tab. II and Fig. 2 -----	7-9, 14-18,22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/052551

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011156000	A2	15-12-2011	NONE
WO 2007045477	A2	26-04-2007	AR 058104 A1 23-01-2008
		AU 2006303452 A1	26-04-2007
		BR PI0617485 A2	26-07-2011
		CA 2625664 A1	26-04-2007
		CR 9867 A	17-09-2008
		EC SP088388 A	30-05-2008
		EP 1957530 A2	20-08-2008
		EP 2532677 A1	12-12-2012
		EP 2532678 A1	12-12-2012
		EP 2532679 A1	12-12-2012
		IL 190332 A	30-11-2014
		JP 5006330 B2	22-08-2012
		JP 5684174 B2	11-03-2015
		JP 2009512656 A	26-03-2009
		JP 2012121915 A	28-06-2012
		KR 20080049113 A	03-06-2008
		KR 20110004486 A	13-01-2011
		KR 20130020850 A	28-02-2013
		MA 29869 B1	03-10-2008
		MY 144906 A	30-11-2011
		NZ 567124 A	26-08-2011
		PE 00362008 A1	06-03-2008
		TW 200801037 A	01-01-2008
		US 2008267959 A1	30-10-2008
		US 2011091458 A1	21-04-2011
		US 2014023660 A1	23-01-2014
		WO 2007045477 A2	26-04-2007

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 33/543 (2006.01) G 0 1 N 33/543 5 1 1 A

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

(72) 発明者 ダマスク , エイミー
 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 2 5
 4 5 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレ
 ーテッド内

(72) 発明者 レビツキー , スティーブン
 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 2 5
 4 5 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレ
 ーテッド内

(72) 発明者 ロテ , マイケル アンドレアス
 スイス国 バーゼル 4 0 0 2 , ポストファッハ , ノバルティス ファーマ アーゲー内

F ターム (参考) 4B063 QA01 QA13 QA18 QA19 QQ03 QQ08 QQ42 QQ52 QR55 QR62
 QS25 QS34
 4C084 AA17 NA05 ZA591
 4H045 AA11 AA30 BA10 BA11 BA13 BA14 BA15 BA16 BA17 CA40
 DA76 EA20

专利名称(译)	使用IL-13拮抗剂选择性治疗哮喘的方法		
公开(公告)号	JP2017513937A	公开(公告)日	2017-06-01
申请号	JP2017504289	申请日	2015-04-08
[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	ダマスクエイミー レビツキースティーブン ロテマイケルアンドレアス		
发明人	ダマスク,エイミー レビツキー,スティーブン ロテ,マイケル アンドレアス		
IPC分类号	A61K45/00 C12Q1/68 C07K16/24 A61P11/06 G01N33/53 G01N33/543		
CPC分类号	A61K2039/505 C12Q1/6883 C12Q2600/106 C12Q2600/158 A61P11/06 C12Q1/6806 A47L5/30 A47L9/0444 A47L9/0455 A47L9/0477 A47L9/1683 A47L9/325 A61K2039/545 A61K2039/55 C07K16/244 C07K2317/34 C07K2317/51 C07K2317/565 C07K2317/76 C07K2317/92 C07K2317/94 C12Q2600/118 C12Q2600/156		
FI分类号	A61K45/00 C12Q1/68.ZNA.A C07K16/24 A61P11/06 G01N33/53.D G01N33/543.511.A		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34 4C084/AA17 4C084/NA05 4C084/ZA591 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA11 4H045/BA13 4H045/BA14 4H045/BA15 4H045/BA16 4H045/BA17 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20		
代理人(译)	小林 浩 片山英二 鈴木康仁		
优先权	61/978604 2014-04-11 US		
其他公开文献	JP2017513937A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)
本公开针对用于治疗哮喘的新的预测方法和个体疗法。具体地，本公开基于患者对IL-13拮抗剂的治疗具有良好应答的遗传倾向，通过选择性地施用IL-13拮抗剂来治疗哮喘患者。关于怎么办。本文还公开了可传播形式的信息，诊断方法和试剂盒，可用于预测哮喘患者对用IL-13拮抗剂治疗产生反应的可能性。

(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2017-513937 (P2017-513937A)
		(43) 公表日 平成29年6月1日(2017.6.1)
(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	4 B 0 6 3
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	Z N A A 4 C 0 8 4
C 0 7 K 16/24 (2006.01)	C 0 7 K 16/24	4 H 0 4 5
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号 特願2017-504289(P2017-504289)	(71) 出願人 504389991	
(86) (22) 出願日 平成27年4月8日(2015.4.8)	ノバルティス アーゲー	
(85) 翻訳文提出日 平成28年12月12日(2016.12.12)	スイス国 パーゼル リヒトシュトラーセ	
(86) 国際出願番号 PCT/182015/052551	35	
(87) 国際公開番号 W02015/155710	(74) 代理人 100092783	
(87) 国際公開日 平成27年10月15日(2015.10.15)	弁理士 小林 浩	
(31) 優先権主張番号 61/978,604	(74) 代理人 100095360	
(32) 優先日 平成26年4月11日(2014.4.11)	弁理士 片山 英二	
(33) 優先権主張国 米国(US)	(74) 代理人 100120134	
	弁理士 大森 規雄	
	(74) 代理人 100149010	
	弁理士 星川 亮	
	(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-13アンタゴニストを用いて喘息を選択的に治療する方法