

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年3月8日(2018.3.8)

【公表番号】特表2017-509692(P2017-509692A)

【公表日】平成29年4月6日(2017.4.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-014

【出願番号】特願2016-566866(P2016-566866)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/573	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/56	(2006.01)
A 6 1 K	31/58	(2006.01)
A 6 1 K	31/137	(2006.01)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
C 0 7 K	14/54	(2006.01)
C 0 7 K	16/40	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)
C 1 2 N	9/64	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
G 0 1 N	33/573	A
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/56	
A 6 1 K	31/58	
A 6 1 K	31/137	
A 6 1 K	9/72	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/06	
C 0 7 K	14/54	
C 0 7 K	16/40	
C 0 7 K	16/24	

C 1 2 N 9/64

Z

【手続補正書】**【提出日】**平成30年1月24日(2018.1.24)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

インターロイキン-13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療するための、IL-13拮抗剤を含む組成物であって、前記患者から採取される1つ以上の試料中のDPP4 (ジペプチジルペプチターゼ4) のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える、前記組成物。

【請求項2】

インターロイキン-13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療するための、IL-13拮抗剤を含む組成物であって、(a) 前記患者から採取される1つ以上の試料中のDPP4 (ジペプチジルペプチターゼ4) のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える、および任意選択的に(b) 前記患者が、(i) 高いペリオスチン (血清ペリオスチン中央値または約23ng/mL)、(ii) 高い好酸球細胞数 (血液好酸球数 300細胞/ μ L)、(iii) 高いTh2 (IgE > 100IU/mL および血液好酸球 0.14 × 10⁹/L として定義される高いTh2)、(iv) 短時間作用性 2刺激薬に対するFEV1可逆性 12%、(v) 68%の肺のCTスキャンからの亜区域気道の壁面積百分率 (WAB%)、または(vi) それらの組み合わせを呈する、前記組成物。

【請求項3】

前記患者のDPP4レベルが免疫測定法で測定される、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記免疫測定法では、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片が用いられる、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

前記IL-13拮抗剤が、抗IL-13抗体もしくはその抗原結合断片、IL-13変異タンパク質、およびIL-4変異タンパク質、抗IL-13R 1抗体もしくはその抗原結合断片、または抗IL-4R 抗体またはその抗原結合断片のうちの1つ以上を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記患者が、IL-13拮抗剤の投与の前、間、または後のいずれかに、1つ以上の追加的な薬物で治療されている、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

前記1つ以上の追加的な薬物がステロイドを含み、および任意選択的に気管支拡張薬を含む、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記ステロイドがフルチカゾンまたはブデソニドであり、かつ前記気管支拡張薬がサルブタモールまたはサルメテロールである、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

前記1つ以上の追加的な薬物が、吸入により、経口投与により、注射により、またはそれらの組み合わせにより投与される、請求項6に記載の組成物。

【請求項10】

吸入投与が、定量吸入器(MDI)または乾燥粉末吸入器(DPI)を用いて行われる

、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記ステロイドが高用量で投与される、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記 IL - 13 拮抗剤が、抗 IL 13 抗体またはその抗原結合断片であり、

(i) 前記抗体またはその抗原結合断片は、トラロキヌマブ (VH : 配列番号 3 ; VL : 配列番号 4) と同じ IL - 13 エピトープに結合するか、またはトラロキヌマブの IL - 13 への結合を競合的に阻害するか、またはその両方であり；

(i i) 前記抗体またはその抗原結合断片は、トラロキヌマブ (VH : 配列番号 3 ; VL : 配列番号 4) またはその抗原結合断片を含み；

(i i i) 前記抗体またはその抗原結合断片は、トラロキヌマブ (VH : 配列番号 3 ; VL : 配列番号 4) またはその抗原結合断片からなり；

(i v) 前記抗体またはその抗原結合断片は、レブリキズマブ (VH : 配列番号 1 ; VL : 配列番号 2) と同じ IL - 13 エピトープに結合するか、またはレブリキズマブの IL - 13 への結合を競合的に阻害するか、またはその両方であり；

(v) 前記抗体またはその抗原結合断片は、レブリキズマブ (VH : 配列番号 1 ; VL : 配列番号 2) またはその抗原結合断片を含み；

(v i) 前記抗体またはその抗原結合断片は、レブリキズマブ (VH : 配列番号 1 ; VL : 配列番号 2) またはその抗原結合断片からなり；または

(v i i) 前記抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 3 、配列番号 4 、またはその抗原結合断片を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記患者から採取される前記 1 つ以上の試料および / または前記 1 つ以上の対照試料が、全血液、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、尿、皮膚、鼻茸、またはそれらの組み合わせのうちの 1 つ以上を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記 IL - 13 拮抗剤が一定用量で投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記抗 IL 13 抗体がトラロキヌマブであり、トラロキヌマブが約 300 mg / 用量の一定用量で投与される、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記 IL - 13 拮抗剤が 2 回以上の用量で投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記 IL - 13 拮抗剤が、毎週、隔週または毎月投与される、請求項 1 に記載の組成物。

。

【請求項 18】

前記 IL - 13 拮抗剤が、静脈内に、筋肉内に、皮下に、またはそれらの組み合わせで投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記所定の DPP 4 閾値レベルが、ELISA QUANTIKINE (登録商標) アッセイを用いる血清中での測定によると、少なくとも約 250 ng / mL 、少なくとも約 350 ng / mL 、少なくとも約 375 ng / mL 、少なくとも約 400 ng / mL 、少なくとも約 450 ng / mL 、少なくとも約 500 ng / mL 、少なくとも 550 ng / mL 、または少なくとも約 600 ng / mL である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記所定の DPP 4 閾値レベルが約 365 ng / mL である、請求項 1 に記載の組成物。

。

【請求項 21】

前記 1 つ以上の対照試料が、(i) 正常な健常者から得られる 1 つもしくは複数の試料 ; (i i) 喘息の非 IL - 13 媒介性サブセットを有する患者から得られる 1 つもしくは

複数の試料；(i i i)コルチコステロイド治療に対してナイープな喘息患者から得られる1つもしくは複数の試料；(i v)コルチコステロイドで治療された喘息患者から得られる1つもしくは複数の試料；(v)未治療のアトピー性皮膚炎患者から得られる1つもしくは複数の試料；(v i)治療されたアトピー性皮膚炎患者から得られる1つもしくは複数の試料；(v i i)所定の標準量の単離されたDPP4；または(v i i i)それらの組み合わせである、請求項1に記載の組成物。

【請求項22】

前記IL-13拮抗剤の投与が、

(a) AER(急性増悪率)の低下であって、プラセボで治療される患者の集団内で認められるAERと比べて、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも45%である、AERの低下；

(b) FEV₁(1秒間の強制呼気量)の増加であって、プラセボで治療される患者の集団内で認められるFEV₁と比べて、少なくとも3%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも9%、少なくとも11%、少なくとも13%、少なくとも15%、少なくとも17%、または少なくとも19%である、FEV₁の増加；

(c) 改善されたACQ-6(喘息管理質問票、6項目バージョン)の結果；

(d) 改善されたAQLQ(喘息QOL質問票)の結果；または

(e) それらの組み合わせ

をもたらす、請求項1に記載の組成物。

【請求項23】

前記IL-13媒介性疾患または障害が、肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害である、請求項1に記載の組成物。

【請求項24】

前記肺疾患または障害が、喘息、IPF、COPD、慢性副鼻腔炎、またはアレルギー性鼻炎である、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

前記慢性炎症性皮膚疾患または障害が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、湿疹または乾癬である、請求項23に記載の組成物。

【請求項26】

前記喘息が、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイドナイープな喘息、慢性喘息、コルチコステロイド耐性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、またはコルチコステロイドに対して制御されない喘息である、請求項24に記載の組成物。

【請求項27】

患者におけるIL-13媒介性疾患または障害を決定する方法であって、前記患者から採取される試料中のDPP4(ジペプチジルペプチダーゼ4)のレベルを測定するステップを含み、前記患者は、前記DPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、前記IL-13媒介性疾患または障害と決定される、方法。

【請求項28】

患者を、IL-13拮抗剤を用いる治療における候補として同定する方法であって、前記患者から採取される試料中のDPP4(ジペプチジルペプチダーゼ4)のレベルを測定するステップを含み、所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える前記DPP4のレベルにより、前記患者が前記IL-13拮抗剤を用いる治療における候補として同定される、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0304

【補正方法】変更

【補正の内容】**【0304】**

本開示の態様は、本開示の特定の抗体の調製および本開示の抗体を用いるための方法について詳述する以下の非限定的な例を参照することにより、さらに規定され得る。材料および方法の両方に対する多数の変更形態が、本開示の範囲から逸脱することなく実行され得ることが当業者にとって明らかになるであろう。

本発明の様々な態様を以下に示す。

1. インターロイキン - 13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、前記患者から採取される1つ以上の試料中のDPP4 (ジペプチジルペプチダーゼ4) のレベルが所定のDPP4 閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4 レベルを超える場合、IL-13 拮抗剤を前記患者に投与するステップを含む、方法。

2. インターロイキン - 13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a) 前記患者から採取される1つ以上の試料中のDPP4 (ジペプチジルペプチダーゼ4) のレベルが所定のDPP4 閎値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4 レベルを超える場合、および任意選択的に(b) 前記患者が、(i) 高いペリオスチン (血清ペリオスチン中央値または約23ng/mL)、(ii) 高い好酸球細胞数 (血液好酸球数 300細胞/ μ L)、(iii) 高いTh2 (IgE > 100IU/mL および血液好酸球 $0.14 \times 10^9/L$ として定義される高いTh2)、(iv) 短時間作用性 2 刺激薬に対するFEV1可逆性 12%、(v) 68%の肺のCTスキャンからの亜区域気道の壁面積百分率 (WA%)、または(vi) それらの組み合わせを呈する場合、IL-13 拮抗剤を前記患者に投与するステップを含む、方法。

3. 前記患者のDPP4 レベルが免疫測定法で測定される、上記1に記載の方法。

4. 前記免疫測定法では、ヒトDPP4 を認識する1つ以上の抗DPP4 抗体またはその抗原結合断片が用いられる、上記3に記載の方法。

5. 前記IL-13 拮抗剤が、抗IL-13 抗体もしくはその抗原結合断片、IL-13 変異タンパク質、およびIL-4 変異タンパク質、抗IL-13R 1 抗体もしくはその抗原結合断片、または抗IL-4R 抗体またはその抗原結合断片のうちの1つ以上を含む、上記1に記載の方法。

6. 前記患者が、IL-13 拮抗剤の投与の前、間、または後のいずれかに、1つ以上の追加的な薬物で治療されている、上記1に記載の方法。

7. 前記1つ以上の追加的な薬物がステロイドを含み、および任意選択的に気管支拡張薬を含む、上記6に記載の方法。

8. 前記ステロイドがフルチカゾンまたはブデソニドであり、かつ前記気管支拡張薬がサルブタモールまたはサルメテロールである、上記7に記載の方法。

9. 前記1つ以上の追加的な薬物が、吸入により、経口投与により、注射により、またはそれらの組み合わせにより投与される、上記6に記載の方法。

10. 吸入投与が、定量吸入器 (MDI) または乾燥粉末吸入器 (DPI) を用いて行われる、上記9に記載の方法。

11. 前記ステロイドが高用量で投与される、上記7に記載の方法。

12. 前記IL-13 拮抗剤が、抗IL-13 抗体またはその抗原結合断片であり、

(i) 前記抗体またはその抗原結合断片は、トラロキヌマブ (VH : 配列番号3 ; VL : 配列番号4) と同じIL-13エピトープに結合するか、またはトラロキヌマブのIL-13への結合を競合的に阻害するか、またはその両方であり；

(ii) 前記抗体またはその抗原結合断片は、トラロキヌマブ (VH : 配列番号3 ; VL : 配列番号4) またはその抗原結合断片を含み；

(iii) 前記抗体またはその抗原結合断片は、トラロキヌマブ (VH : 配列番号3 ; VL : 配列番号4) またはその抗原結合断片からなり；

(iv) 前記抗体またはその抗原結合断片は、レブリキズマブ (VH : 配列番号1 ; VL :

L : 配列番号 2) と同じ I L - 1 3 エピトープに結合するか、またはレブリキズマブの I L - 1 3 への結合を競合的に阻害するか、またはその両方であり；

(v) 前記抗体またはその抗原結合断片は、レブリキズマブ (V H : 配列番号 1 ; V L : 配列番号 2) またはその抗原結合断片を含み；

(v i) 前記抗体またはその抗原結合断片は、レブリキズマブ (V H : 配列番号 1 ; V L : 配列番号 2) またはその抗原結合断片からなり；または

(v i i) 前記抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 3 、配列番号 4 、またはその抗原結合断片を含む、上記 1 に記載の方法。

1 3 . 前記患者から採取される前記 1 つ以上の試料および / または前記 1 つ以上の対照試料が、全血液、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、尿、皮膚、鼻茸、またはそれらの組み合わせのうちの 1 つ以上を含む、上記 1 に記載の方法。

1 4 . 前記 I L - 1 3 拮抗剤が一定用量で投与される、上記 1 に記載の方法。

1 5 . 前記抗 I L 1 3 抗体がトラロキヌマブであり、トラロキヌマブが約 3 0 0 m g / 用量の一定用量で投与される、上記 1 2 に記載の方法。

1 6 . 前記 I L - 1 3 拮抗剤が 2 回以上の用量で投与される、上記 1 に記載の方法。

1 7 . 前記 I L - 1 3 拮抗剤が、毎週、隔週または毎月投与される、上記 1 に記載の方法。

1 8 . 前記 I L - 1 3 拮抗剤が、静脈内に、筋肉内に、皮下に、またはそれらの組み合わせで投与される、上記 1 に記載の方法。

1 9 . 前記所定の D P P 4 閾値レベルが、 E L I S A Q U A N T I K I N E (登録商標) アッセイを用いる血清中の測定によると、少なくとも約 2 5 0 n g / m L 、少なくとも約 3 5 0 n g / m L 、少なくとも約 3 7 5 n g / m L 、少なくとも約 4 0 0 n g / m L 、少なくとも約 4 5 0 n g / m L 、少なくとも約 5 0 0 n g / m L 、少なくとも 5 5 0 n g / m L 、または少なくとも約 6 0 0 n g / m L である、上記 1 に記載の方法。

2 0 . 前記所定の D P P 4 閾値レベルが約 3 6 5 n g / m L である、上記 1 に記載の方法。

2 1 . 前記 1 つ以上の対照試料が、 (i) 正常な健常者から得られる 1 つもしくは複数の試料 ; (i i) 喘息の非 I L - 1 3 媒介性サブセットを有する患者から得られる 1 つもしくは複数の試料 ; (i i i) コルチコステロイド治療に対してナイーブな喘息患者から得られる 1 つもしくは複数の試料 ; (i v) コルチコステロイドで治療された喘息患者から得られる 1 つもしくは複数の試料 ; (v) 未治療のアトピー性皮膚炎患者から得られる 1 つもしくは複数の試料 ; (v i) 治療されたアトピー性皮膚炎患者から得られる 1 つもしくは複数の試料 ; (v i i) 所定の標準量の単離された D P P 4 ; または (v i i i) それらの組み合わせである、上記 1 に記載の方法。

2 2 . 前記 I L - 1 3 拮抗剤の投与が、

(a) A E R (急性増悪率) の低下であって、プラセボで治療される患者の集団内で認められる A E R と比べて、少なくとも 5 % 、少なくとも 1 0 % 、少なくとも 1 5 % 、少なくとも 2 0 % 、少なくとも 2 5 % 、少なくとも 3 0 % 、少なくとも 3 5 % 、少なくとも 4 0 % 、または少なくとも 4 5 % である、 A E R の低下；

(b) F E V ₁ (1 秒間の強制呼気量) の増加であって、プラセボで治療される患者の集団内で認められる F E V ₁ と比べて、少なくとも 3 % 、少なくとも 5 % 、少なくとも 7 % 、少なくとも 9 % 、少なくとも 1 1 % 、少なくとも 1 3 % 、少なくとも 1 5 % 、少なくとも 1 7 % 、または少なくとも 1 9 % である、 F E V ₁ の増加；

(c) 改善された A C Q - 6 (喘息管理質問票、 6 項目バージョン) の結果；

(d) 改善された A Q L Q (喘息 Q O L 質問票) の結果；または

(e) それらの組み合わせ

をもたらす、上記 1 に記載の方法。

2 3 . 前記 I L - 1 3 媒介性疾患または障害が、肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害である、上記 1 に記載の方法。

2 4 . 前記肺疾患または障害が、喘息、 I P F 、 C O P D 、慢性副鼻腔炎、またはアレル

ギー性鼻炎である、上記 23 に記載の方法。

25. 前記慢性炎症性皮膚疾患または障害が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、湿疹または乾癬である、上記 23 に記載の方法。

26. 前記喘息が、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイドナイーブな喘息、慢性喘息、コルチコステロイド耐性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、またはコルチコステロイドに対して制御されない喘息である、上記 24 に記載の方法。

27. 患者における IL - 13 媒介性疾患または障害を診断する方法であって、前記患者から採取される試料中の DPP4 (ジペプチジルペプチダーゼ 4) のレベルを測定するステップを含み、前記患者は、前記 DPP4 のレベルが所定の DPP4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の DPP4 レベルを超える場合、前記 IL - 13 媒介性疾患または障害と診断される、方法。

28. 患者を、IL - 13 拮抗剤を用いる治療における候補として同定する方法であって、前記患者から採取される試料中の DPP4 (ジペプチジルペプチダーゼ 4) のレベルを測定するステップを含み、所定の DPP4 閎値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の DPP4 レベルを超える前記 DPP4 のレベルにより、前記患者が前記 IL - 13 拮抗剤を用いる治療における候補として同定される、方法。