

【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19年8月2日(2007.8.2)

【公表番号】特表2003-501401(P2003-501401A)

【公表日】平成15年1月14日(2003.1.14)

【出願番号】特願2001-501252(P2001-501252)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/166	(2006.01)
A 6 1 K	31/222	(2006.01)
A 6 1 K	31/437	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/52	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
A 6 1 K	31/66	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/7048	(2006.01)
A 6 1 K	31/7064	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 K	38/43	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
C 07 K	16/18	(2006.01)
C 07 K	16/46	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/166	
A 6 1 K	31/222	
A 6 1 K	31/437	

A 6 1 K 31/519  
A 6 1 K 31/52  
A 6 1 K 31/573  
A 6 1 K 31/66  
A 6 1 K 31/704  
A 6 1 K 31/7048  
A 6 1 K 31/7064  
A 6 1 K 45/06  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 1/16  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 5/14  
A 6 1 P 7/04  
A 6 1 P 7/06  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 13/12  
A 6 1 P 19/00  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 19/08  
A 6 1 P 21/00  
A 6 1 P 21/04  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 29/00 1 0 1  
A 6 1 P 29/00 1 0 1  
A 6 1 P 31/12  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 37/02  
A 6 1 K 37/48  
A 6 1 K 37/02  
A 6 1 K 43/00  
C 0 7 K 16/18  
C 0 7 K 16/46

【手続補正書】

【提出日】平成19年6月5日(2007.6.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

非保護(non-blocking)抗CD22抗体および抗CD74抗体からなる群から選ばれる少なくとも1の抗体を含む、自己免疫疾患を治療するための治療薬。

【請求項2】

前記抗体が非保護(non-blocking)抗CD22抗体である、請求項1に記載の治療薬。

【請求項3】

前記抗体が、エピトープA、エピトープB、エピトープC、エピトープDおよびエピトープEからなる群から選ばれるCD22エピトープを指向する抗CD22抗体である、請求項2に

記載の治療薬。

【請求項 4】

前記抗体が抗CD74抗体である、請求項2に記載の治療薬。

【請求項 5】

前記治療薬が、20～2000mg/回の用量で非経口投与される、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

【請求項 6】

前記治療薬が、20～2000mg/回の用量で、繰り返し非経口投与される、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

【請求項 7】

前記抗体が、キメラ抗体、ヒト抗体または人体適応化抗体である、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

【請求項 8】

前記治療薬が、T細胞、プラズマ細胞またはマクロファージもしくは炎症性サイトカインに向けられた第2治療薬をさらに含む、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

【請求項 9】

前記第2治療薬がIL-2またはGM-CSFである、請求項8に記載の治療薬。

【請求項 10】

前記第2治療薬が抗B細胞抗体に結合されている、請求項8に記載の治療薬。

【請求項 11】

前記第2治療薬が個別に投与される、請求項8に記載の治療薬。

【請求項 12】

前記第2治療薬が、TNF抗体または抗IL-1剤である、請求項8に記載の治療薬。

【請求項 13】

前記治療薬が、抗CD22免疫結合体をさらに含む、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

【請求項 14】

前記治療薬が、抗CD19免疫結合体をさらに含む、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

【請求項 15】

前記治療薬が、抗CD20免疫結合体をさらに含む、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

【請求項 16】

前記治療薬が、抗CD74免疫結合体をさらに含む、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

【請求項 17】

前記治療薬が、抗HLA-DR免疫結合体をさらに含む、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

【請求項 18】

前記免疫結合体が治療用放射性核種を含む、請求項17に記載の治療薬。

【請求項 19】

前記免疫結合体が細胞毒性薬物を含む、請求項17に記載の治療薬。

【請求項 20】

前記細胞毒性薬物が、B細胞、プラズマ細胞またはT細胞に作用するものである、請求項19に記載の治療薬。

【請求項 21】

前記細胞毒性薬物が、炎症性サイトカインに対して作用するものである、請求項19に記載の治療薬。

【請求項 22】

前記細胞毒性薬物がRNaSeである、請求項19に記載の治療薬。

**【請求項 2 3】**

前記免疫結合体が免疫調節剤を含む、請求項 1 7 に記載の治療薬。

**【請求項 2 4】**

前記治療薬が、同一 B 細胞抗原の 2 以上のエピトープに結合するハイブリッド抗体を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 2 5】**

前記治療薬が、二重特異性融合タンパク質を含んでおり、当該二重特異性融合タンパク質における当該二重特異性融合タンパク質のうち少なくとも 1 本のアームが B 細胞をターゲットとし、第 2 のアームが T 細胞、プラズマ細胞またはマクロファージをターゲットとする、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 2 6】**

前記薬が、イムラン、メトレキセートおよびフルダラビンからなる群から選択される、請求項 1 9 に記載の治療薬。

**【請求項 2 7】**

前記抗体が、低分子量ハプテンに対して特異的であるアームを含み、前記治療薬が、前記抗体がその抗原に結合した後に投与される治療剤と共に低分子量ハプテンをさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 2 8】**

前記抗体が、少なくとも 2 つの異なる抗原に結合する多重特異性抗体である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 2 9】**

前記抗体が融合タンパク質である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 3 0】**

前記治療薬が抗 CD19 裸抗体をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 3 1】**

前記治療薬が抗 CD20 裸抗体をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 3 2】**

前記治療薬が抗 HLA-DR 裸抗体をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 3 3】**

前記抗体が抗 CD22 裸抗体である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 3 4】**

前記抗体が抗 CD74 裸抗体である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 3 5】**

前記抗体が抗 CD22 免疫結合体である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 3 6】**

前記抗体が抗 CD74 免疫結合体である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 3 7】**

前記治療薬が、メトレキサートおよびコルチコステロイドからなる群から選ばれる第 2 治療薬をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 3 8】**

前記自己免疫疾患が、急性特発性血小板減少性紫斑病、慢性特発性血小板減少性紫斑病、皮膚筋炎、シデナム舞蹈病、筋無力症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、リウマチ熱、多内分泌腺症候群、水疱性類天疱瘡、糖尿病、ヘルツホ - シェーンライン紫斑病、膿瘍疹後腎炎、結節性紅斑、高安動脈炎、アジソン病、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、サルコイドーシス、潰瘍性大腸炎、多形性紅斑、IgA 腎症、結節性多発性動脈炎、強直性脊椎炎、グッドパスチャー症候群、閉塞性血栓血管炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、橋本病、甲状腺亢進症、強皮症、慢性活動性肝炎、多発性筋炎 / 多発性軟骨炎、尋常性天疱瘡、ウェグナー肉芽腫症、膜性腎症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄癆、巨細胞動脈炎 / 多発筋痛症、悪性貧血、急速進行性糸球体腎炎および線維化性肺胞炎からなる群から選ばれる、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 3 9】**

前記自己免疫疾患が慢性関節リウマチである、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 4 0】**

前記自己免疫疾患が全身性エリテマトーデスである、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 4 1】**

前記自己免疫疾患が多発性硬化症である、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 4 2】**

前記自己免疫疾患が甲状腺亢進症である、請求項1～4のいずれかに記載の治療薬。

**【請求項 4 3】**

自己免疫疾患を治療するための治療用キットであって、適切な容器中に、

( i ) 多重特異性抗体であって、

( a ) 少なくとも2つの異なるB細胞抗原に結合する抗体成分、または

( b ) B細胞抗原をターゲットとする第1のアームおよびT細胞、プラズマ細胞もしくはマクロファージ抗原をターゲットとする第2のアーム、または

( c ) B細胞抗原をターゲットとする第1のアームおよび低分子量ハプテンに特異的な第2のアーム

を含む抗体と、

( i i ) 任意選択的に、炎症性サイトカインに対する治療用タンパク質と、

( i i i ) 任意選択的に、抗B細胞抗体のIL-2またはGM-CSFへのコンジュゲートと、

( i v ) 任意選択的に、自己免疫疾患を治療するために用いられる医薬と、

( v ) 任意選択的に、治療剤に結合されている低分子量ハプテンと

とを含む、キット。

**【手続補正2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

(背景)

CD20抗原に対する抗体はB細胞リンパ腫の治療のために調査されてきた。例えば、「IDEC-C2B8」と表示されている抗CD20キメラ抗体は、注射によって500mgを越える用量の反復注射で非結合抗体として提供されたときにB細胞リンパ腫に対する活性を有する。Maloneyら、Blood 84:2457(1994); Longo, Curr. Opin. Oncol. 8:353(1996)を参照。このレジメンで治療された軽度の無痛性形態の非ホジキン病患者の約50パーセントは治療応答を示した。さらにまた、<sup>131</sup>I標識B1抗CD-20マウスマonoクローナル抗体を使用して注射によって600mgを越える用量が反復投与で提供されたときにも治療応答が入手された。Kaminskiら、N. Engl. J. Med. 329:459(1993); Pressら、N. Engl. J. Med. 329:1219(1993); Pressら、Lancet 346:336(1995)を参照。しかし、これらの抗体は、非結合形または放射標識形として提供されるかどうかにかかわらず、中間型もしくは攻撃型のより優勢かつ致死性のB細胞リンパ腫を有する患者においては控え目な活性しか示さなかった。

WO91/13874には、自己免疫疾患等のB細胞疾患の治療のための、B細胞のCD19抗原に選択的に結合する免疫結合体(immunoconjugate)の使用について記載されている。

Rowan et al., Immunology, 95:427-436(1998)には、CAMPATH-1抗原(CD52)の架橋が、ヒトBおよびTリンパ腫細胞株の成長阻害を仲介し、それによりCD5

2欠損細胞が出現することが記載されている。

W094/27638には、成熟B細胞のCD22受容体へのリガンドの結合を阻害するモノクロナル抗体について記載されている。

U.S.5,686,072には、自己免疫疾患を治療するための、抗CD22イムノトキシンと抗CD19イムノトキシンとの混合物の抗腫瘍活性について記載されており、さらに、細胞周期の停止(arrest)を誘導することで、特定の抗CD19抗体のみで、CD19陽性細胞の増殖が阻害されることを示唆するデータを示したと主張している。

Theocharis et al., Clin. Immunol. Immunopath. 74:135-142 (1995)には、全身性エリテマトーデスの患者からのインビオ変異T細胞クローンの特性決定について記載されている。そのクローンの中には、自己B細胞による自己抗体の産生を助けるものがあり、これは抗-HLA-DR mAbにより阻害することができた。

Levine et al., Neurology, 52:1701-1704 (1999)には、IgM抗体性多発ニューロパシーのための、Rituximabを用いたB細胞減少化学療法(B細胞 depletion chemotherapy)について記載されている。

Stein et al., Cancer Immunol. Immunotherapy, 37:293-298 (1993)には、抗-B細胞リンパ腫モノクロナル抗体、LL2のエピトープ特異性について記載されている。

Qu et al., J. Immunol. Meth., 213:131-144 (1998)には、薬剤とキレートとの部位特異的結合のために用いることができる、抗体定常ドメインを設計した炭水化物について記載されている。

U.S.5,795,967には、腫瘍壞死因子アンタゴニストの使用、および自己免疫疾患の治療のためのその使用について記載されている。