

【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】令和 2 年 7 月 30 日 (2020.7.30)

【公表番号】特表 2019-520355 (P2019-520355A)

【公表日】令和 1 年 7 月 18 日 (2019.7.18)

【年通号数】公開・登録公報 2019-028

【出願番号】特願 2018-566485 (P2018-566485)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

C 1 2 N 15/14 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 27/04

A 6 1 K 39/395 N

G 0 1 N 33/50 P

G 0 1 N 33/68

C 1 2 Q 1/68 1 0 0 Z

C 1 2 N 15/14 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 6 月 18 日 (2020.6.18)

【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】

T N F 拮抗薬を含む、ドライアイ疾患 (D E D) を有する患者の治療のための組成物であって、前記患者が D E D 応答マーカーを有することに基づき治療有効量の前記 T N F 拮抗薬が前記患者に投与され、前記 D E D 応答マーカーが r s 1 8 0 0 6 9 3 応答アレルであることを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

T N F 拮抗薬を含む、ドライアイ疾患 (D E D) を有する患者の治療のための組成物であって、

a) 前記患者が D E D 応答マーカーを有することに基づき前記患者が前記 T N F 拮抗薬による治療に選択され、及び

b) その後、治療有効量の前記 T N F 拮抗薬が前記患者に投与され、前記 D E D 応答マーカーが r s 1 8 0 0 6 9 3 応答アレルであることを特徴とする、組成物。

【請求項 3】

T N F 拮抗薬を含む、ドライアイ疾患 (D E D) を有する患者の治療のための組成物であって、

a) 前記患者からの生体試料が D E D 応答マーカーに関してアッセイされ、及び

b) 前記患者からの前記生体試料が前記 D E D 応答マーカーを有することに基づき治療有効量の前記 T N F 拮抗薬が前記患者に選択的に投与され、

前記 D E D 応答マーカーが r s 1 8 0 0 6 9 3 応答アレルであることを特徴とする、組成物。

【請求項 4】

T N F 拮抗薬を含む、ドライアイ疾患 (D E D) を有する患者の治療のための組成物であって、

a) 前記患者からの生体試料が D E D 応答マーカーに関してアッセイされ；

b) 前記患者からの前記生体試料が前記 D E D 応答マーカーを有することに基づき前記 T N F 拮抗薬による治療に前記患者が選択され；及び

c) 治療有効量の前記 T N F 拮抗薬が前記患者に選択的に投与され、

前記 D E D 応答マーカーが r s 1 8 0 0 6 9 3 応答アレルであることを特徴とする、組成物。

【請求項 5】

ドライアイ疾患 (D E D) を有する患者が T N F 拮抗薬による治療にตอบสนองするであろう可能性を予測する方法であって、前記患者からの生体試料を D E D 応答マーカーの存在又は非存在に関してアッセイすることを含み、前記 D E D 応答マーカーの存在は、前記患者が前記 T N F 拮抗薬による治療にตอบสนองするであろう可能性の増加を示し、及び前記 D E D 応答マーカーが r s 1 8 0 0 6 9 3 応答アレルである、方法。

【請求項 6】

前記アッセイが、前記生体試料を前記 D E D 応答マーカーの核酸産物、前記 D E D 応答マーカーのポリペプチド産物、又は前記 D E D 応答マーカーの等価な遺伝子マーカーに関してアッセイすることを含む、請求項 3 若しくは 4 に記載の組成物又は請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記アッセイが、前記生体試料を前記 D E D 応答マーカーのゲノム配列に関してアッセイすることを含む、請求項 6 に記載の組成物又は方法。

【請求項 8】

前記アッセイが、ノーザンブロット分析、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 ベースのアッセイ、ダイレクトシーケンシング、ダイナミックアレル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、一本鎖コンホメーション多型分析、温度勾配ゲル電気泳動法 (T G G E)、変性高速液体クロマトグラフィー、高分解能融解分析、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法、サザンブロット、イムノアッセイ、免疫組織化学、E L I S A、フローサイトメトリー、ウエスタンブロット、H P L C、及び質量分析法からなる群から選択される技法を含む、請求項 3、4、6 若しくは 7 に記載の組成物又は請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

ドライアイ疾患 (D E D) を有する患者の T N F 拮抗薬による治療への応答性を予測するための伝達可能な形態の情報を作成する方法であって、

a) 前記患者からの生体試料中の D E D 応答マーカーの存在に基づき前記患者が前記 T N F 拮抗薬による治療にตอบสนองする可能性の増加を決定することであって、前記 D E D 応答マーカーが r s 1 8 0 0 6 9 3 応答アレルであること；及び

b) 前記決定するステップの結果を伝達における使用のための有形媒体又は無形媒体の形態に記録することを含む方法。

【請求項 10】

前記生体試料が、滑液、血液、血清、糞便、血漿、尿、涙液、唾液、脳脊髄液、白血球

試料及び組織試料からなる群から選択される、請求項 3、4、6、7 若しくは 8 に記載の組成物又は請求項 5～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記 DED が中等度から重度である、請求項 1～4、6～8 及び 10 のいずれか一項に記載の組成物又は請求項 5～10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 DED 応答マーカーが rs1800693 C/C アレルである、請求項 1～4、6～8 及び 10～11 のいずれか一項に記載の組成物又は請求項 5～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記 TNF 拮抗薬が TNF 結合分子又は TNF 受容体結合分子である、請求項 1～4、6～8 及び 10～12 のいずれか一項に記載の組成物又は請求項 5～12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記 TNF 拮抗薬が TNF 結合分子である、請求項 13 に記載の組成物又は方法。

【請求項 15】

前記 TNF 結合分子が TNF 抗体又はその抗原結合部分である、請求項 14 に記載の組成物又は方法。

【請求項 16】

a) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン (V_H) ;
 b) 配列番号 7 として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン (V_L) ;
 c) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む V_H ドメイン及び配列番号 7 として示されるアミノ酸配列を含む V_L ドメイン ;
 d) 配列番号 1、配列番号 2、及び配列番号 3 として示される超可変領域を含む V_H ドメイン ;
 e) 配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される超可変領域を含む V_L ドメイン ;
 f) 配列番号 1、配列番号 2、及び配列番号 3 として示される超可変領域を含む V_H ドメイン及び配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される超可変領域を含む V_L ドメイン ; 又は
 g) 配列番号 9 の配列を含む TNF 抗体である、請求項 15 に記載の組成物又は方法。

【請求項 17】

前記 TNF 抗体が組換え抗体である、請求項 15 又は 16 に記載の組成物又は方法。

【請求項 18】

前記 TNF 抗体が LME636 である、請求項 17 に記載の組成物又は方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0177

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0177】

本発明者らは、本明細書に開示される予測方法及び個別化療法の、LME636 などの TNF 拮抗薬による治療前に応答する可能性がある患者を同定することにより、DED を有する患者において TNF 拮抗作用の利益を最大化し、且つそのリスクを最小限に抑えるのに有用であると結論付ける。

また、本発明は以下を提供する。

[1]

ドライアイ疾患 (DED) を有する患者を選択的に治療する方法であって、前記患者が DED 応答マーカーを有することに基づき治療有効量の TNF 拮抗薬を前記患者に選択

的に投与することを含み、前記 D E D 応答マーカーが r s 1 8 0 0 6 9 3 応答アレルである、方法。

[2]

ドライアイ疾患 (D E D) を有する患者を T N F 拮抗薬で選択的に治療する方法であって、

a) 前記患者が D E D 応答マーカーを有することに基づき前記 T N F 拮抗薬による治療に前記患者を選択すること ; 及び

b) その後、治療有効量の前記 T N F 拮抗薬を前記患者に投与することを含み ;

前記 D E D 応答マーカーが r s 1 8 0 0 6 9 3 応答アレルである、方法。

[3]

ドライアイ疾患 (D E D) を有する患者を T N F 拮抗薬で選択的に治療する方法であって、

a) 前記患者からの生体試料を D E D 応答マーカーに関してアッセイすること ; 及び

b) その後、前記患者からの前記生体試料が前記 D E D 応答マーカーを有することに基づき治療有効量の T N F 拮抗薬を前記患者に選択的に投与すること

を含み ;

前記 D E D 応答マーカーが r s 1 8 0 0 6 9 3 応答アレルである、方法。

[4]

ドライアイ疾患 (D E D) を有する患者を T N F 拮抗薬で選択的に治療する方法であって、

a) 前記患者からの生体試料を D E D 応答マーカーに関してアッセイすること ;

b) その後、前記患者からの前記生体試料が前記 D E D 応答マーカーを有することに基づき前記 T N F 拮抗薬による治療に前記患者を選択すること ; 及び

c) その後、治療有効量の前記 T N F 拮抗薬を前記患者に投与することを含み ;

前記 D E D 応答マーカーが r s 1 8 0 0 6 9 3 応答アレルである、方法。

[5]

前記アッセイするステップが、前記生体試料を前記 D E D 応答マーカーの核酸産物、前記 D E D 応答マーカーのポリペプチド産物、又は前記 D E D 応答マーカーの等価な遺伝子マーカーに関してアッセイすることを含む、[3] 又は [4] に記載の方法。

[6]

前記アッセイするステップが、前記生体試料を前記 D E D 応答マーカーのゲノム配列に関してアッセイすることを含む、[5] に記載の方法。

[7]

前記生体試料が、滑液、血液、血清、糞便、血漿、尿、涙液、唾液、脳脊髄液、白血球試料及び組織試料からなる群から選択される、[3] ~ [6] のいずれか一項に記載の方法。

[8]

前記アッセイするステップが、ノーザンブロット分析、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 ベースのアッセイ、ダイレクトシーケンシング、ダイナミックアレル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、一本鎖コンホメーション多型分析、温度勾配ゲル電気泳動法 (T G G E)、変性高速液体クロマトグラフィー、高分解能融解分析、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法、サザンブロット、イムノアッセイ、免疫組織化学、E L I S A、フローサイトメトリー、ウエスタンブロット、H P L C、及び質量分析法からなる群から選択される技法を含む、[3] ~ [7] のいずれか一項に記載の方法。

[9]

ドライアイ疾患（DED）を有する患者の治療における使用のためのTNF拮抗薬において、前記患者がDED応答マーカーを有することに基づき治療有効量の前記TNF拮抗薬が前記患者に投与されることになり、前記DED応答マーカーがrs1800693応答アレルであることを特徴とする、TNF拮抗薬。

[1 0]

ドライアイ疾患（DED）を有する患者の治療における使用のためのTNF拮抗薬において、

a) 前記患者がDED応答マーカーを有することに基づき前記患者が前記TNF拮抗薬による治療に選択されることになり；及び

b) その後、治療有効量の前記TNF拮抗薬が前記患者に投与されることになり、前記DED応答マーカーがrs1800693応答アレルであることを特徴とする、TNF拮抗薬。

[1 1]

ドライアイ疾患（DED）を有する患者の治療における使用のためのTNF拮抗薬において、

a) 前記患者からの生体試料がDED応答マーカーに関してアッセイされることになり；及び

b) 前記患者からの前記生体試料が前記DED応答マーカーを有することに基づき治療有効量の前記TNF拮抗薬が前記患者に選択的に投与されることになり、

前記DED応答マーカーがrs1800693応答アレルであることを特徴とする、TNF拮抗薬。

[1 2]

ドライアイ疾患（DED）を有する患者の治療における使用のためのTNF拮抗薬において、

a) 前記患者からの生体試料がDED応答マーカーに関してアッセイされることになり；

b) 前記患者からの前記生体試料が前記DED応答マーカーを有することに基づき前記TNF拮抗薬による治療に前記患者が選択され；及び

c) 治療有効量の前記TNF拮抗薬が前記患者に選択的に投与されることになり、前記DED応答マーカーがrs1800693応答アレルであることを特徴とする、TNF拮抗薬。

[1 3]

ドライアイ疾患（DED）を有する患者がTNF拮抗薬による治療にตอบสนองするであろう可能性を予測する方法であって、前記患者からの生体試料をDED応答マーカーの存在又は非存在に関してアッセイすることを含み、前記DED応答マーカーの存在は、前記患者が前記TNF拮抗薬による治療にตอบสนองするであろう可能性の増加を示し、及び前記DED応答マーカーがrs1800693応答アレルである、方法。

[1 4]

前記患者から前記生体試料を入手するステップを更に含み、前記入手するステップが検出するステップより前に実施される、[1 3]に記載の方法。

[1 5]

前記アッセイするステップが、前記生体試料を前記DED応答マーカーの核酸産物、前記DED応答マーカーのポリペプチド産物、又は前記DED応答マーカーの等価な遺伝子マーカーに関してアッセイすることを含む、[1 1]～[1 3]のいずれか一項に記載の方法。

[1 6]

前記アッセイするステップが、前記生体試料を前記DED応答マーカーのゲノム配列に関してアッセイすることを含む、[1 5]に記載の方法。

[1 7]

前記生体試料が、滑液、血液、血清、糞便、血漿、尿、涙液、唾液、脳脊髄液、白血球

試料及び組織試料からなる群から選択される、[1 1] ~ [1 6] のいずれか一項に記載の方法。

[1 8]

前記アッセイするステップが、ノーザンブロット分析、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 ベースのアッセイ、ダイレクトシーケンシング、ダイナミックアレル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、一本鎖コンホメーション多型分析、温度勾配ゲル電気泳動法 (T G G E)、変性高速液体クロマトグラフィー、高分解能融解分析、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法、サザンブロット、イムノアッセイ、免疫組織化学、E L I S A、フローサイトメトリー、ウエスタンブロット、H P L C、及び質量分析法からなる群から選択される技法を含む、[1 1] ~ [1 7] のいずれか一項に記載の方法。

[1 9]

ドライアイ疾患 (D E D) を有する患者の T N F 拮抗薬による治療への応答性を予測するための伝達可能な形態の情報を作成する方法であって、

a) 前記患者からの生体試料中の D E D 応答マーカーの存在に基づき前記患者が前記 T N F 拮抗薬による治療に応答する可能性の増加を決定することであって、前記 D E D 応答マーカーが r s 1 8 0 0 6 9 3 応答アレルであること；及び

b) 前記決定するステップの結果を伝達における使用のための有形媒体又は無形媒体の形態に記録することを含む方法。

[2 0]

前記 D E D が中等度から重度である、[1] ~ [1 9] のいずれか一項に記載の方法又は使用。

[2 1]

前記 D E D 応答マーカーが r s 1 8 0 0 6 9 3 C / C アレルである、[1] ~ [2 0] のいずれか一項に記載の方法又は使用。

[2 2]

前記 T N F 拮抗薬が T N F 結合分子又は T N F 受容体結合分子である、[1] ~ [2 1] のいずれか一項に記載の方法又は使用。

[2 3]

前記 T N F 拮抗薬が T N F 結合分子である、[2 2] に記載の方法又は使用。

[2 4]

前記 T N F 結合分子が T N F 抗体又はその抗原結合部分である、[2 3] に記載の方法又は使用。

[2 5]

a) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン (V_H) ；

b) 配列番号 7 として示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン (V_L) ；

c) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む V_H ドメイン及び配列番号 7 として示されるアミノ酸配列を含む V_L ドメイン；

d) 配列番号 1、配列番号 2、及び配列番号 3 として示される超可変領域を含む V_H ドメイン；

e) 配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される超可変領域を含む V_L ドメイン；

f) 配列番号 1、配列番号 2、及び配列番号 3 として示される超可変領域を含む V_H ドメイン及び配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される超可変領域を含む V_L ドメイン；及び

g) 配列番号 9 の配列

を含む T N F 抗体である、[2 4] に記載の方法又は使用。

[2 6]

前記 T N F 抗体が組換え抗体である、[2 5] に記載の方法又は使用。

[2 7]

前記 T N F 抗体が L M E 6 3 6 である、[2 6] に記載の方法又は使用。