

【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4月26日(2018.4.26)

【公表番号】特表2017-513937(P2017-513937A)

【公表日】平成29年6月1日(2017.6.1)

【年通号数】公開・登録公報2017-020

【出願番号】特願2017-504289(P2017-504289)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2018.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/543	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
C 1 2 Q	1/68	Z N A A
C 0 7 K	16/24	
A 6 1 P	11/06	
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/543	5 1 1 A

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月19日(2018.3.19)

【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】

喘息を有する患者を選択的に治療する方法で用いるための、IL-13アンタゴニストを含む医薬組成物であって、

前記方法は、

i) 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マーカーを有する患者を同定するステップと、

ii) その後、治療有効量のIL-13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、医薬組成物。

【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AIR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に記載の医薬組成物。

【請求項3】

喘息を有する患者を選択的に治療する方法で用いるための、IL-13アンタゴニストを含む医薬組成物であって、

前記方法は、

i) 前記患者からの生物学的試料をAIR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、

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AIRマーカーの存在を検出し、それにより、前記患者が前記AIR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 ) 陽性である前記患者に治療有効量のIL-13アンタゴニストを選択的に投与するステップと

を含む、医薬組成物。

【請求項4】

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AIRマーカーの存在が、前記患者が前記AIR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医薬組成物。

【請求項5】

前記AIRマーカーがAIRマーカー3およびAIR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医薬組成物。

【請求項6】

前記患者が前記AIR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IL-13アンタゴニストを

AIRマーカー3およびAIR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、

AIRマーカー3およびAIRマーカー7の両方について同型接合であるか、またはAIR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医薬組成物。

【請求項7】

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を補助する方法であって、前記患者からの生物学的試料を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) 前記少なくとも1つのAIRマーカーの存在が、前記患者が前記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) 前記少なくとも1つのAIRマーカーの非存在が、前記患者が前記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、方法。

【請求項8】

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を補助する方法であって、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) 同型接合型の前記少なくとも1つのAIRマーカーの存在が、前記患者が前記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) 同型接合型の前記少なくとも1つのAIRマーカーの非存在が、前記患者が前記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、方法。

【請求項9】

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を補助する方法であって、

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、

同型接合型の前記少なくとも1つのAIRマーカーの存在が、前記患者が前記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マーカーが

- i ) それぞれ同型接合型で存在するAIRマーカー3およびAIRマーカー7、
- i i ) 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；

a . 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；

b . 同型接合型のAIR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AIRマーカーの核酸産物、または前記少なくとも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、請求項2から9のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

#### 【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、請求項2から9のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

#### 【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医薬組成物または方法。

#### 【請求項13】

アッセイするステップが、ノーザンプロット解析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）、TaqManを用いたアッセイ、直接配列決定法、動的対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション、高密度オリゴスクレオチドSNPアレイ、制限断片長多型（RFLP）アッセイ、プライマー伸長アッセイ、オリゴス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（TGE）、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、SNPLe（登録商標）、キャピラリー電気泳動、サザンプロット、免疫検定、免疫組織化学、ELISA、フローサイトメトリ、ウエスタンプロット、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、請求項2から12のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

#### 【請求項14】

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、

請求項7、8または9に記載の方法により得られた結果を、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医薬組成物または方法。

#### 【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医薬組成物または方法。

#### 【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医薬組成物または方法。

【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医薬組成物または方法。

【請求項 19】

前記 IL - 13 アンタゴニストが、4週ごとに約 50 ~ 1000 mg 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医薬組成物または方法。

【請求項 20】

前記 IL - 13 アンタゴニストが、約 100 ~ 200 pM の K<sub>D</sub> を有する、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【請求項 21】

前記 IL - 13 アンタゴニストが、約 21 日の i.n. v.i.v.o 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医薬組成物または方法。

【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<sub>H</sub> CDR 1 s、(b) 配列番号 3 または 6 に示す V<sub>H</sub> CDR 2 s、(c) 配列番号 4 または 7 に示す V<sub>H</sub> CDR 3 s、(d) 配列番号 8 または 11 に示す V<sub>L</sub> CDR 1 s、(e) 配列番号 9 または 12 に示す V<sub>L</sub> CDR 2 s、(f) 配列番号 10 または 13 に示す V<sub>L</sub> CDR 3 s 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、

i.i. 配列番号 2 の重鎖可変領域 CDR 1 ; 配列番号 3 の重鎖可変領域 CDR 2 ; 配列番号 4 の重鎖可変領域 CDR 3 ; 配列番号 8 の軽鎖可変領域 CDR 1 ; 配列番号 9 の軽鎖可変領域 CDR 2 ; および配列番号 10 の軽鎖可変領域 CDR 3 を含む抗体、

i.i.i. 配列番号 5 の重鎖可変領域 CDR 1 ; 配列番号 6 の重鎖可変領域 CDR 2 ; 配列番号 7 の重鎖可変領域 CDR 3 ; 配列番号 11 の軽鎖可変領域 CDR 1 ; 配列番号 12 の軽鎖可変領域 CDR 2 ; および配列番号 13 の軽鎖可変領域 CDR 3 を含む抗体、

i.v. 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医薬組成物または方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0212

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0212】

## 【表15】

## 標準化活動を含む喘息生活の質質問票(AQLQ(S))

評価日   
DD-MON-YYYY

喘息の結果として過去2週間にこれらの活動がどの程度制限されましたか?

	1-完全に制限された	2-極めて制限された	3-非常に制限された	4-中程度の制限	5-ある程度の制限	6-わずかな制限	7-全く制限されない
1. 激しい活動(急ぎ足、運動、階段を走って上る、スポーツなど)	<input type="checkbox"/>						
2. 中程度の活動(歩行、家事、園芸、買い物、階段を上るなど)	<input type="checkbox"/>						
3. 社会的活動(会話する、ペット/小児と遊ぶ、友人/近親者を訪問するなど)	<input type="checkbox"/>						
4. 仕事に関連する活動(職場で行わなければならない課題*)	<input type="checkbox"/>						
5. 睡眠	<input type="checkbox"/>						

過去2週間にどの程度の不快または苦痛を感じましたか?

	1-非常に大きい	2-大きい	3-かなり大きい	4-中程度	5-ある程度	6-非常にわずか	7-ない
6. 胸部の圧迫感の結果として過去2週間にわたってどの程度の不快または苦痛を感じましたか?	<input type="checkbox"/>						

一般的に、過去2週間にどれほどの時間

	1-常時	2-大部分の時間	3-かなり多くの時間	4-ある程度の時間	5-わずかな時間	6-きわめて少ない時間	7-全くない
7. 喘息を有することについての懸念を感じましたか?	<input type="checkbox"/>						
8. 喘息の結果として息切れを感じましたか?	<input type="checkbox"/>						
9. タバコの煙に曝露した結果として喘息の症状を経験しましたか?	<input type="checkbox"/>						
10. 胸部の喘鳴を経験しましたか?	<input type="checkbox"/>						
11. タバコの煙のために状況または環境を避けなければならなかったと感じましたか?	<input type="checkbox"/>						

本発明は以下の態様を包含し得る。

[1] 喘息を有する患者を選択的に治療する方法であつて、

i) 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マーカーを有する患者を同定するステップと、

i) その後、治療有効量のIL-13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。

[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AIRマーカーの存在についてアッセイすることを含む、上記[1]に  
記載の方法。

[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) 前記患者からの生物学的試料をAIR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、

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AIRマーカーの存在を検出  
し、それにより、前記患者が前記AIR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、

vii) 陽性である前記患者に治療有効量のIL-13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。

[4] 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AIRマーカーの存在が、前  
記患者が前記AIRマーカーについて陽性であることを決定づける、上記[1]から[3]  
のいずれか一項に記載の方法。

[5] 前記AIRマーカーがAIRマーカー3およびAIRマーカー7からなる群から  
選択される、上記[1]から[4]のいずれか一項に記載の方法。

[6] 前記患者が前記AIR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IL-13アンタゴニストを

AIRマーカー3およびAIR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、

AIRマーカー3およびAIRマーカー7の両方について同型接合であるか、または  
AIR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、上記[1]、[2]、[3]および[4]のいずれか一項に記載の方法。

[7] 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  
測する方法であって、前記患者からの生物学的試料を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) 前記少なくとも1つのAIRマーカーの存在が、前記患者が前記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) 前記少なくとも1つのAIRマーカーの非存在が、前記患者が前記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、方法。

[8] 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) 同型接合型の前記少なくとも1つのAIRマーカーの存在が、前記患者が前記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) 同型接合型の前記少なくとも1つのAIRマーカーの非存在が、前記患者が前記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、方法。

[9] 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 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。

[ 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、上記 [ 2 ] から [ 9 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 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、上記 [ 2 ] から [ 9 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 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、上記 [ 2 ] から [ 11 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 13 ] アッセイするステップが、ノーザンプロット解析、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、サザンプロット、免疫検定、免疫組織化学、 E L I S A 、フローサイトメトリ、ウエスタンプロット、 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、上記 [ 2 ] から [ 12 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 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 ) 前記患者が上記 [ 7 ] 、 [ 8 ] または [ 9 ] に記載の 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。

[ 15 ] 前記 I L - 1 3 アンタゴニストが、競合を促進する条件下で I L - 1 3 への結合について A N T I B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 ( 配列番号 1 4 および 1 6 ) と競合する、上記 [ 1 ] から [ 14 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 16 ] 前記 I L - 1 3 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、 F a b 、 S c F v である、上記 [ 1 ] から [ 15 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 17 ] 前記 I L - 1 3 アンタゴニストが、配列番号 1 の残基 1 0 3 ~ 1 0 7 として示される F C P H K V ( 配列番号 6 7 ) 残基を含む I L - 1 3 のエピトープに結合する抗体またはその断片である、上記 [ 1 ] から [ 16 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 18 ] 前記 I L - 1 3 アンタゴニストが、配列番号 2 0 に示す重鎖および配列番号 1 8 に示す軽鎖を含む抗体である、上記 [ 1 ] から [ 17 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 9 ] 前記 I L - 1 3 アンタゴニストが、4週ごとに約 5 0 ~ 1 0 0 0 m g の用量で  
i . v . 投与される抗体である、上記 [ 1 ] から [ 1 8 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 0 ] 前記 I L - 1 3 アンタゴニストが、約 1 0 0 ~ 2 0 0 p M の K D を有する、上  
記 [ 1 ] から [ 1 9 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 1 ] 前記 I L - 1 3 アンタゴニストが、約 2 1 日の i n v i v o 半減期を有する  
、上記 [ 1 ] から [ 2 0 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 2 ] 前記 I L - 1 3 アンタゴニストが、

i . ( a ) 配列番号 2 または 5 に示す V H C D R 1 s 、( b ) 配列番号 3 または 6 に示  
す V H C D R 2 s 、( c ) 配列番号 4 または 7 に示す V H C D R 3 s 、( d ) 配列番号 8  
または 1 1 に示す V L C D R 1 s 、( e ) 配列番号 9 または 1 2 に示す V L C D R 2 s 、  
( f ) 配列番号 1 0 または 1 3 に示す V L C D R 3 s からなるリストから選択される 1 つ  
または複数の C D R を含む抗体、

i i . 配列番号 2 の重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 3 の重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列  
番号 4 の重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 8 の軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 9 の軽鎖  
可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 0 の軽鎖可変領域 C D R 3 を含む抗体、

i i i . 配列番号 5 の重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 6 の重鎖可変領域 C D R 2 ; 配  
列番号 7 の重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 1 1 の軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 2  
の軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 3 の軽鎖可変領域 C D R 3 を含む抗体、

i v . 配列番号 1 4 に示す重鎖可変領域および配列番号 1 6 に示す軽鎖可変領域を含む  
抗体、

v . 配列番号 2 0 に示す重鎖および配列番号 1 8 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、上記 [ 1 ] から [ 2 1 ] のいずれか一項に記載の  
方法。