

【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25年12月5日 (2013.12.5)

【公表番号】特表2013-508392(P2013-508392A)

【公表日】平成25年3月7日 (2013.3.7)

【年通号数】公開・登録公報2013-012

【出願番号】特願2012-535347(P2012-535347)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/10 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/06 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 19/02 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/04 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 5/14 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 27/02 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/06 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 21/04 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) |
| C 0 7 K | 16/28 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/02 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|--------|-------|
| A 6 1 K | 39/395 | D |
| A 6 1 K | 39/395 | U |
| A 6 1 K | 39/395 | N |
| A 6 1 P | 3/10 | |
| A 6 1 P | 17/06 | |
| A 6 1 P | 19/02 | |
| A 6 1 P | 1/00 | |
| A 6 1 P | 29/00 | |
| A 6 1 P | 1/04 | |
| A 6 1 P | 5/14 | |
| A 6 1 P | 27/02 | |
| A 6 1 P | 3/00 | |
| A 6 1 P | 25/00 | |
| A 6 1 P | 37/06 | |
| A 6 1 P | 21/04 | |
| A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 |
| C 0 7 K | 16/28 | Z N A |
| C 1 2 N | 15/00 | C |

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月21日 (2013.10.21)

【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】

抗 C D 3 抗体またはその抗原結合フラグメントを含んでなり、投与レジメンに従ってヒトに処置することに用いるための薬学的組成物であって、該投与レジメンは、

(a) 少なくとも 2 日間かつ 6 日間を超えない治療期間において、該期間の少なくとも 4 8 時間にわたって、C D 4 + T 細胞上および C D 8 + T 細胞上のフリーの C D 3 / T C R 複合体の平均レベルが、平均ベースラインレベルの少なくとも 1 0 パーセントかつ 4 0 パーセント未満であるようなレジメン、

(b) 7 日以上の治療期間において、該期間の最初の 6 日間のうちの少なくとも 4 8 時間にわたって、C D 4 + T 細胞上および C D 8 + T 細胞上のフリーの C D 3 / T C R 複合体の平均レベルが、平均ベースラインレベルの少なくとも 1 0 パーセントかつ 4 0 パーセント未満であるようなレジメン、

(c) 少なくとも 8 日間の治療期間において、該期間の少なくとも 4 8 時間にわたって、C D 4 + T 細胞上および C D 8 + T 細胞上のフリーの C D 3 / T C R 複合体の平均レベルが、平均ベースラインレベルの少なくとも 1 0 パーセントかつ 4 0 パーセント未満であり、該期間の最初の 6 日間の後に該 4 8 時間のうちの少なくとも 3 0 時間が存在するようなレジメン、または

(d) 少なくとも 4 日間の治療期間において、該期間の少なくとも 9 0 時間にわたって、C D 4 + T 細胞上および C D 8 + T 細胞上のフリーの C D 3 / T C R 複合体の平均レベルが、平均ベースラインレベルの少なくとも 1 0 パーセントかつ 4 0 パーセント未満であるようなレジメン

であり、

ここで、該抗体またはフラグメントは、少なくとも 1 つのクラスの F c (ガンマ) 受容体に結合しないか、または O K T 3 抗体と比べて少なくとも 1 つのクラスの F c (ガンマ) 受容体に対して低い結合性を有する、

薬学的組成物。

【請求項 2】

(b)、(c) および (d) について、前記レジメン、前記治療期間、または該レジメンと該治療期間の両方が、1 4 日以上である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

(b)、(c) および (d) について、前記レジメン、前記治療期間、または該レジメンと該治療期間の両方が、最長 1 4 日である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記フリーの C D 3 / T C R 複合体の平均レベルが前記平均ベースラインレベルの少なくとも 1 0 パーセントかつ 4 0 パーセント未満である前記治療期間の時間が、連続している、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記フリーの C D 3 / T C R 複合体の平均レベルが前記平均ベースラインレベルの少なくとも 1 0 パーセントかつ 4 0 パーセント未満である治療期間内の時間が、連続していない、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

1 回の投与において投与される前記抗体またはフラグメントの少なくとも 1 つの用量が、0 . 5 m g より多く、かつ 3 . 0 m g を超えない 1 日最大用量である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記抗体または前記フラグメントの 1 日最大用量が、1 . 7 5 m g 以下である、請求項

1～6のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

抗CD3抗体またはその抗原結合フラグメントを含んでなり、投与レジメンに従ってヒトに処置することに用いるための薬学的組成物であって、該投与レジメンは、

(a) 少なくとも2日間かつ6日間を超えない治療期間において、該期間の少なくとも12時間にわたって、CD4+T細胞上およびCD8+T細胞上のフリーのCD3/TCR複合体の平均レベルが、平均ベースラインレベルの少なくとも20パーセントかつ30パーセント未満であるようなレジメン、

(b) 7日以上の治療期間において、該期間の最初の6日間のうちの少なくとも18時間にわたって、CD4+T細胞上およびCD8+T細胞上のフリーのCD3/TCR複合体の平均レベルが、平均ベースラインレベルの少なくとも20パーセントかつ30パーセント未満であるようなレジメン、

(c) 少なくとも7日間の治療期間において、該期間の少なくとも24時間にわたって、CD4+T細胞上およびCD8+T細胞上のフリーのCD3/TCR複合体の平均レベルが、平均ベースラインレベルの少なくとも20パーセントかつ30パーセント未満であり、該期間の最初の6日間の後に該少なくとも24時間のうちの少なくとも15時間が存在するようなレジメン、または

(d) 少なくとも7日間の治療期間において、該期間の少なくとも40時間にわたって、CD4+T細胞上およびCD8+T細胞上のフリーのCD3/TCR複合体の平均レベルが、平均ベースラインレベルの少なくとも20パーセントかつ30パーセント未満であり、該期間の少なくとも40時間の少なくとも半分が、該期間の最初の6日間の後に存在するようなレジメン

であり、

ここで、該抗体またはフラグメントは、少なくとも1つのクラスのFc(ガンマ)受容体に結合しないか、またはOKT3抗体と比べて少なくとも1つのクラスのFc(ガンマ)受容体に対して低い結合性を有する、

薬学的組成物。

【請求項 9】

(b)、(c)および(d)について、前記レジメン、前記治療期間、または該レジメンと該治療期間の両方が、14日以上である、請求項8に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

(b)、(c)および(d)について、前記レジメン、前記治療期間、または該レジメンと該治療期間の両方が、最長14日である、請求項8に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記フリーのCD3/TCR複合体の平均レベルが前記平均ベースラインレベルの少なくとも20パーセントかつ30パーセント未満である前記治療期間内の時間が、連続していない、請求項8～10のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

前記レジメンの最初の少なくとも4日間が、漸増投薬である、請求項1～11のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

抗CD3抗体またはその抗原結合フラグメントを含んでなり、投与レジメンに従ってヒトに処置することに用いるための薬学的組成物であって、該投与レジメンは、

(a) 3日以上レジメンにおいて、投与される1日用量が、該レジメンの任意の24時間および少なくとも3日間の各日において少なくとも1mgかつ3mgを超えないようなレジメン、

(b) 3日以上レジメンにおいて、投与される1日用量が、該レジメンの任意の24時間および少なくとも3日間の各日において少なくとも1mgかつ1.75mgを超えないようなレジメン、

(c) 3日以上レジメンにおいて、投与される1日用量が、該レジメンの任意の24時

間および少なくとも3日間の各日において少なくとも $14 \mu\text{g}/\text{kg}$ かつ $42 \mu\text{g}/\text{kg}$ を超えないようなレジメン、

(d) 3日以上レジメンにおいて、投与される総用量が、 $2.5 \text{ mg} \sim 9 \text{ mg}$ であり、かつ該レジメンの任意の1日において 3 mg を超えないようなレジメン、

(e) 3日以上レジメンにおいて、投与される総用量が、 $2.5 \text{ mg} \sim 6.6 \text{ mg}$ であり、かつ該レジメンの任意の1日において 2.2 mg を超えないようなレジメン、

(f) 3日以上レジメンにおいて、投与される総用量が、 $35 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 126 \mu\text{g}/\text{kg}$ であり、かつ該レジメンの任意の1日において $42 \mu\text{g}/\text{kg}$ を超えないようなレジメン、

(g) 3日以上レジメンにおいて、投与される総用量が、 $35 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 93 \mu\text{g}/\text{kg}$ であり、かつ該レジメンの任意の1日において $31 \mu\text{g}/\text{kg}$ を超えないようなレジメン、

(h) 少なくとも3日間の治療期間において、1回の投薬量が、24時間以上にわたって投与され、該ヒトに投与される総用量が、少なくとも 2.5 mg であるようなレジメン、または

(i) 少なくとも3日間の治療期間において、1回の投薬量が、24時間以上にわたって投与され、該ヒトに投与される総用量が、少なくとも $35 \mu\text{g}/\text{kg}$ であるようなレジメン

であり、

ここで、該抗体またはフラグメントは、少なくとも1つのクラスのFc(ガンマ)受容体に結合しないか、またはOKT3抗体と比べて少なくとも1つのクラスのFc(ガンマ)受容体に対して低い結合性を有し、必要に応じて、該3日は、連続していない、薬学的組成物。

【請求項14】

抗CD3抗体またはその抗原結合フラグメントを含んでなり、投与レジメンに従ってヒトに処置することに用いるための薬学的組成物であって、該投与レジメンは、少なくとも4日間の漸増投薬を含み、ここで、該抗体またはフラグメントは、少なくとも1つのクラスのFc(ガンマ)受容体に結合しないか、またはOKT3抗体と比べて少なくとも1つのクラスのFc(ガンマ)受容体に対して低い結合性を有する、薬学的組成物。

【請求項15】

前記漸増の少なくとも2～4日目にわたって、投薬によって、前記平均ベースラインレベルと比べて、CD4+T細胞上およびCD8+T細胞上のフリーのCD3/TCR複合体の平均最高レベルが毎日低下し、ここで、該漸増の少なくとも2日目～4日目のいずれかの日における平均最高レベルと、その前日における平均最高レベルとの差が、該前日における平均最高レベルの25パーセントを超えない、請求項14に記載の薬学的組成物。

【請求項16】

前記漸増の最初の投薬によって、前記平均ベースラインレベルと比べて、CD4+T細胞上およびCD8+T細胞上のフリーのCD3/TCR複合体の平均最高レベルが、該漸増の最初の投薬の前の該平均最高レベルの30パーセントを超えずに減少する、請求項14または15に記載の薬学的組成物。

【請求項17】

前記漸増の少なくとも2～4日目にわたって、投薬によって、前記平均ベースラインレベルと比べて、CD4+T細胞上およびCD8+T細胞上のフリーのTCR複合体分子の平均最高レベルが毎日低下し、ここで、該漸増の少なくとも2日目～4日目のいずれかの日における平均最高レベルとその前日における平均最高レベルとの差は、該前日における平均最高レベルの少なくとも5パーセントである、請求項14～16のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項18】

前記漸増の少なくとも2～4日目にわたって、該漸増の投薬によって、前記ヒトの末梢血中、必要に応じて、末梢血漿中の抗CD3抗体またはフラグメントの最低濃度(C_{mi})

n) が毎日増加する、請求項 14 ~ 17 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

前記ヒトの末梢血中または末梢血漿中の前記抗体またはフラグメントの濃度が、 0.02 mg/L より高いとき、前記漸増の少なくとも 2 ~ 4 日目にわたって、投薬によって、該ヒトの末梢血中の C_{min} が、前日の末梢血中の C_{min} の 2.5 倍を超えずに毎日増加する、請求項 14 ~ 18 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

前記漸増の最初の投薬によって、 0.01 mg/L を超えない前記ヒトの末梢血中または末梢血漿中の C_{min} がもたらされる、請求項 14 ~ 19 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

前記漸増の少なくとも 2 ~ 4 日目にわたって、前記投薬によって、前記ヒトの末梢血中の C_{min} が、前日の該ヒトの末梢血中または末梢血漿中の C_{min} と比べて、毎日少なくとも 10 パーセント増加する、請求項 14 ~ 20 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

投与レジメンが、少なくとも 5 日間の投薬レジメンであり、
1 日目に抗体またはフラグメントが投与され、1 日目および 2 日目の各々において投与される抗体またはフラグメントの量は、1 日あたり 0.5 mg を超えず、
3 日目に投与される抗体またはフラグメントの量は、2 日目に投与される抗体またはフラグメントの量よりも約 0.5 mg 未満多く、
4 日目に投与される抗体またはフラグメントの量は、3 日目に投与される抗体またはフラグメントの量よりも約 0.55 mg 未満多く、
5 日目に投与される抗体またはフラグメントの量は、4 日目に投与される抗体またはフラグメントの量よりも約 0.6 mg 未満多く、
5 日目に投与される抗体またはフラグメントの量は、2 日目に投与される抗体またはフラグメントの量よりも 0.3 mg 超多く、かつ
5 日目に投与される抗体またはフラグメントの量は、少なくとも約 0.5 mg である、
請求項 1 ~ 21 のいずれかに一項記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

1 回以上の漸増前の投薬が、1 日目の投薬よりも前に投与される、請求項 14 ~ 22 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

前記漸増が、1 日最大用量の投与の前に与えられ、そして少なくとも 4 日間の漸増なしの最高用量の投与後に観察される、

(i) 少なくとも 1 つの炎症促進性サイトカインまたはトリプターゼの産生と

(ii) 免疫原性

の一方または両方と比べて、

(a) 該少なくとも 1 つの炎症促進性サイトカインまたはトリプターゼの産生と

(b) 免疫原性

の一方または両方の減少を引き起こす、

請求項 14 ~ 23 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

前記少なくとも 1 つの炎症促進性サイトカインが、IL2、IL6、IL10、IFN- γ および TNF- α からなる群から選択される、請求項 24 に記載の薬学的組成物。

【請求項 26】

投与レジメンが、

(a) 1 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 0.1 mg であり、

2 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 0.2 mg であり、

3 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 0.3 mg であり、
4 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 0.75 mg であり、
5 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 1.0 mg であり、
6 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 1.25 mg であり、
7 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 1.5 mg であり、かつ
8 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 1.75 mg である、投与レジメン、

および

(b) 1 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 0.2 mg であり、
2 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 0.4 mg であり、
3 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 0.6 mg であり、
4 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 0.8 mg であり、かつ
5 日目に投与される抗体またはフラグメントの量が、約 1.1 mg である、投与レジメンから選択される、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

投与レジメンが、鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、制吐薬および治療薬からなる群から選択される 1 つ以上の追加の薬剤の投与をさらに含んでなる、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

投与レジメンが、前記抗 CD3 抗体もしくは抗原結合フラグメントまたは異なる抗 CD3 抗体もしくはその抗原結合フラグメントの投与を含む 1 つ以上の追加のレジメンをさらに含んでなる、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

前記抗体またはフラグメントが、少なくとも $0.968 \mu\text{g} / \text{mL}$ の結合親和定数および約 1.39 day^{-1} の k_{el} を有する、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

前記抗体またはフラグメントが、 $75 \text{ ng} / \text{mL}$ 未満の IC_{50} を有する、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

前記抗体が、前記レジメンにおいて投与される用量において 5 ~ 20 時間の半減期を有する、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 32】

前記抗体が、ヒト化 重鎖およびラット / ヒトキメラ 軽鎖を含んでなり、必要に応じて非グリコシル化されているモノクローナル抗体である、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 33】

抗原特異的エフェクター (T_{eff}) T 細胞または抗原特異的制御性 (T_{reg}) T 細胞の一方または両方の活性または数の調節を引き起こす、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 34】

前記抗原特異的 T 制御性細胞の数が増加する、請求項 33 に記載の薬学的組成物。

【請求項 35】

前記治療期間の少なくとも 1 日において、CD4 + T 細胞上および CD8 + T 細胞上の CD3 / TCR 複合体の前記平均レベルが、前記平均ベースラインレベルと比べて、少なくとも 20 % かつ 90 % 未満減少する、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 36】

前記ヒトが、免疫関連疾患を有する、請求項 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 37】

前記免疫関連疾患が、Ⅰ型糖尿病、Ⅱ型糖尿病、乾癬、関節リウマチ、狼瘡、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、グレーブス甲状腺炎、グレーブス眼症、代謝症候群、多発性硬化症、臓器移植または組織移植に起因する病理学的状態、移植片対宿主病および重症筋無力症からなる群から選択される、請求項 36 に記載の薬学的組成物。