

【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 2 日 (2020.7.2)

【公表番号】特表 2019-523759 (P2019-523759A)

【公表日】令和 1 年 8 月 29 日 (2019.8.29)

【年通号数】公開・登録公報 2019-035

【出願番号】特願 2018-562123 (P2018-562123)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/532 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 N

G 0 1 N 33/53 Z N A N

G 0 1 N 33/532 B

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 K 39/395 D

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 5 月 20 日 (2020.5.20)

【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】

関節リウマチ患者を治療する方法に使用するための、ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体アルファ ( G M - C S F R ) に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬であって、前記方法が、前記患者から得られた試料における抗ペプチジルアルギニンデイミナーゼ 4 ( 抗 P A D 4 ) 自己抗体のレベルがアッセイの定量下限 ( L L O Q ) を下回る場合に、前記抗体またはその抗原結合性断片を、前記患者に投与することを含む、医薬。

【請求項 2】

前記患者から得られた前記試料が、前記試料中の抗 P A D 4 自己抗体のレベルの測定のために提出される、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

前記方法が、

関節リウマチを有する患者から得られた試料中の抗 P A D 4 自己抗体のレベルを測定すること；

前記試料中の前記患者の抗 P A D 4 自己抗体レベルがアッセイの L L O Q を上回るか下回るかを判定すること；及び

前記患者の抗 P A D 4 自己抗体レベルがアッセイの L L O Q を下回る場合に、G M - C S F R に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合性断片を前記患者に投与するように医療提供者に助言すること、または前記患者の抗 P A D 4 自己抗体レベルが前記 L L O Q を上回る場合、前記患者の治療を中断するように医療提供者に助言することをさらに含む、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 4】

前記方法が、

関節リウマチと診断された患者から得られた試料中の抗 P A D 4 自己抗体レベルを測定すること、または測定するように臨床検査室に指示すること；及び

前記試料中の前記患者の抗 P A D 4 自己抗体レベルがアッセイの L L O Q を下回る場合に、G M - C S F R に特異的に結合する前記抗体もしくはその抗原結合性断片の投与を含む治療レジメンで前記患者を治療すること、もしくは治療するように医療提供者に指示すること、または、前記試料中の前記患者の抗 P A D 4 自己抗体レベルがアッセイの L L O Q を上回る場合に、G M - C S F R に特異的に結合する前記抗体もしくはその抗原結合性断片の投与を含む治療レジメンによる前記患者の治療を中断するように治療すること、または中断するように医療提供者に指示すること

を含む、関節リウマチと診断された患者を、G M - C S F R に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む治療レジメンで治療するかどうかを決定すること

をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 5】

G M - C S F R に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 6 ~ 1 1 に記載のアミノ酸配列またはその抗原結合性断片を有する相補性決定領域を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6】

G M - C S F R に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び / または配列番号 5 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 7】

前記患者が、G M - C S F R に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片の投与前、投与中、または投与後に、一種類以上の追加の疾患修飾性抗リウマチ薬 ( D M A R D ) で治療されたことがある、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 8】

前記患者から得られた前記試料が、全血、血清、血漿、または滑液のうちの一つ以上を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 9】

前記患者から得られた前記試料が血清である、請求項 8 に記載の医薬。

【請求項 10】

前記方法が、一つもしくは複数の追加のバイオマーカーの発現レベルもしくは活性を決定すること、もしくは少なくとも一つの臨床状態マーカーを決定すること、もしくはそれらの組み合わせ、これらの決定のために前記患者から採取した試料を決定すること、提出すること、またはこれらを決定するように臨床検査室に指示すること、をさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 11】

G M - C S F R に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合性断片が固定用量で投与される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 12】

前記患者の抗 P A D 4 自己抗体レベルが、イムノアッセイ、凝集アッセイ、または均一

系アッセイにおいて測定される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 13】

前記アッセイがイムノアッセイであり、前記イムノアッセイが検出可能に標識された P A D 4 を使用する、請求項 12 に記載の医薬。

【請求項 14】

前記検出可能に標識された P A D 4 がルテニル化 ( r u t h e n y l a t e d ) P A D 4 である、請求項 13 に記載の医薬。

【請求項 15】

前記イムノアッセイが、P A D 4 に結合した抗 P A D 4 - 自己抗体を検出する、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 16】

抗 P A D 4 自己抗体によって認識され得る第一の P A D 4 分子またはその断片、及び抗 P A D 4 自己抗体を認識し得る第二の P A D 4 分子またはその断片を含む、抗 P A D 4 自己抗体の検出のためのアッセイであって、前記第二の P A D 4 が検出可能である、アッセイ。

【請求項 17】

蛍光部分が前記検出可能な P A D 4 に組み込まれている、請求項 16 に記載のアッセイ。

【請求項 18】

前記蛍光部分がルテニウムである、請求項 17 に記載のアッセイ。

【請求項 19】

抗 P A D 4 自己抗体によって認識され得る第一の P A D 4 分子またはその断片、及び抗 P A D 4 自己抗体を認識することができる第二の P A D 4 分子またはその断片を含み、前記第二の P A D 4 が検出可能である、P A D 4 の検出のためのキット。

【請求項 20】

関節リウマチ患者を治療する方法に使用するための、G M - C S F R に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬であって、前記方法が、

請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載のアッセイを使用することによって、前記患者からの試料中の抗 P A D 4 自己抗体のレベルを測定すること；及び

前記患者からの前記試料中の抗 P A D 4 自己抗体の前記レベルがアッセイの定量下限 ( L L O Q ) を下回る場合に、G M - C S F R に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合性断片を前記患者に投与することを含む、医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

いくつかの態様では、患者の抗 P A D 4 自己抗体レベルをイムノアッセイで測定する。いくつかの態様では、イムノアッセイは、検出可能に標識された P A D 4 を使用する。いくつかの態様では、検出可能に標識された P A D 4 は、ルシニル化 P A D 4 である。いくつかの態様では、イムノアッセイは、抗 P A D 4 誘導 P A D 4 架橋を検出する。

[本発明1001]

関節リウマチ患者を治療する方法であって、前記患者から得られた試料における抗ペプチジルアルギニンデイミナーゼ4 ( 抗 P A D 4 ) 自己抗体のレベルがアッセイの定量下限 ( L L O Q ) を下回る場合に、ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体アルファ ( G M - C S F R ) に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片を、前記患者に投与することを含む、方法。

[本発明1002]

前記患者から得られた前記試料が、前記試料中の抗 P A D 4 自己抗体のレベルの測定のために提出される、本発明1001の方法。

[本発明1003]

関節リウマチを有する患者から得られた試料中の抗 P A D 4 自己抗体のレベルを測定すること；

前記試料中の前記患者の抗 P A D 4 自己抗体レベルがアッセイの L L O Q を上回るか下回るかを判定すること；及び

前記患者の抗 P A D 4 自己抗体レベルがアッセイの L L O Q を下回る場合に、G M - C S F R に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片を前記患者に投与するように医療提供者に助言すること、または前記患者の抗 P A D 4 自己抗体レベルが前記 L L O Q を上回る場合、前記患者の治療を中断するように医療提供者に助言すること  
をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1004]

関節リウマチと診断された患者を、G M - C S F R に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む治療レジメンで治療するかどうかを決定する方法であって、

関節リウマチと診断された患者から得られた試料中の抗 P A D 4 自己抗体レベルを測定すること、または測定するように臨床検査室に指示すること；及び

前記試料中の前記患者の抗 P A D 4 自己抗体レベルがアッセイの L L O Q を下回る場合に、G M - C S F R に特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合性断片の投与を含む治療レジメンで前記患者を治療すること、もしくは治療するように医療提供者に指示すること、または、前記試料中の前記患者の抗 P A D 4 自己抗体レベルがアッセイの L L O Q を上回る場合に、G M - C S F R に特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合性断片の投与を含む治療レジメンによる前記患者の治療を中断するように医療提供者に指示すること  
を含む、方法。

[本発明1005]

G M - C S F R に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 6 ~ 11 に記載のアミノ酸配列またはその抗原結合性断片を有する相補性決定領域を含む、本発明1001 ~ 1004 のいずれかの方法。

[本発明1006]

G M - C S F R に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び / または配列番号 5 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、本発明1001 ~ 1005 のいずれかの方法。

[本発明1007]

前記患者が、G M - C S F R に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片の投与前、投与中、または投与後に、一種類以上の追加の疾患修飾性抗リウマチ薬 ( D M A R D ) で治療されたことがある、本発明1001 ~ 1006 のいずれかの方法。

[本発明1008]

前記患者から得られた前記試料が、全血、血清、血漿、または滑液のうちの一つ以上を含む、本発明1001 ~ 1007 のいずれかの方法。

[本発明1009]

前記患者から得られた前記試料が血清である、本発明1008の方法。

[本発明1010]

一つもしくは複数の追加のバイオマーカーの発現レベルもしくは活性を決定すること、もしくは少なくとも一つの臨床状態マーカーを決定すること、もしくはそれらの組み合わせ、これらの決定のために前記患者から採取した試料を提出すること、またはこれらを決定するように臨床検査室に指示すること、をさらに含む、本発明1001 ~ 1009 のいずれかの方法。

[本発明1011]

GM - CSFR に特異的に結合する前記抗体またはその抗原結合性断片が固定用量で投与される、本発明1001~1010のいずれかの方法。

[本発明1012]

前記患者の抗PAD4自己抗体レベルが、イムノアッセイ、凝集アッセイ、または均一系アッセイにおいて測定される、本発明1001~1011のいずれかの方法。

[本発明1013]

前記アッセイがイムノアッセイであり、前記イムノアッセイが検出可能に標識されたPAD4を使用する、本発明1012の方法。

[本発明1014]

前記検出可能に標識されたPAD4がルテニル化(ruthenylated)PAD4である、本発明1013の方法。

[本発明1015]

前記イムノアッセイが、PAD4に結合した抗PAD4-自己抗体を検出する、本発明1012~1014のいずれかの方法。

[本発明1016]

抗PAD4自己抗体によって認識され得る第一のPAD4分子またはその断片、及び抗PAD4自己抗体を認識し得る第二のPAD4分子またはその断片を含む、抗PAD4自己抗体の検出のためのアッセイであって、前記第二のPAD4が検出可能である、アッセイ。

[本発明1017]

蛍光部分が前記検出可能なPAD4に組み込まれている、本発明1016のアッセイ。

[本発明1018]

前記蛍光部分がルテニウムである、本発明1017のアッセイ。

[本発明1019]

抗PAD4自己抗体によって認識され得る第一のPAD4分子またはその断片、及び抗PAD4自己抗体を認識することができる第二のPAD4分子またはその断片を含み、前記第二のPAD4が検出可能である、PAD4の検出のためのキット。

[本発明1020]

関節リウマチ患者を治療する方法であって、

本発明1016~1018のいずれかのアッセイを使用することによって、前記患者からの試料中の抗PAD4自己抗体のレベルを測定すること；及び

前記患者からの前記試料中の抗PAD4自己抗体の前記レベルがアッセイの定量下限(LLoQ)を下回る場合に、GM - CSFR に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片を前記患者に投与することを含む、方法。