

【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28年1月21日(2016.1.21)

【公表番号】特表2015-505822(P2015-505822A)

【公表日】平成27年2月26日(2015.2.26)

【年通号数】公開・登録公報2015-013

【出願番号】特願2014-543572(P2014-543572)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 Z N A D

C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】平成27年11月24日(2015.11.24)

【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】

状態に罹患した対象を治療するための医薬組成物であって、状態は消化管にアルファ4ベータ7を発現する細胞の不適当な輸送と関連し：

(a) 7から21日間毎に5から14mg；

(b) 14から56日間毎に15から54mg；

(c) 43から126日間毎に55から149mg；

(d) 112から147日間毎に150から299mg；および

(e) 126から224日間毎に300から1000mg

からなる群から選択される量および間隔で投与されるアルファ4ベータ7ヘテロ二量体特異抗体を含む、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記量および間隔が：

(a) 11から17日間毎に5から10mg；

(b) 30から50日間毎に15から30mg；

(c) 75から95日間毎に55から85mg；

(d) 120から132日間毎に160から260mg；および

(e) 165から185日間毎に300から700mg

からなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記量および間隔が：

(a) 2週間毎に7mg；

(b) 6週間毎に21mg；

(c) 12週間毎に70mg；

(d) 18週間毎に210mg；および

(e) 6ヶ月毎に420mg

からなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

状態に罹患した対象を治療するための医薬組成物であって、状態は消化管にアルファ4ベータ7を発現する細胞の不適当な輸送と関連し、少なくとも約75%の受容体占有の達成および/または維持に十分な量および間隔で投与されるアルファ4ベータ7ヘテロ二量体特異抗体を含む、前記医薬組成物。

【請求項5】

達成された前記受容体占有が少なくとも約80%である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

達成された前記受容体占有が少なくとも約85%である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

達成された前記受容体占有が少なくとも約90%である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項8】

達成された前記受容体占有が少なくとも約95%である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項9】

達成された前記受容体占有が少なくとも約99%である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項10】

状態に罹患した対象を治療するための医薬組成物であって、状態は消化管にアルファ4ベータ7を発現する細胞の不適当な輸送と関連し、血清の体積あたり10ng/mlから1000ng/mlの間のヘテロ二量体特異抗体の量を達成および/または維持するために十分な量および間隔で投与される、アルファ4ベータ7ヘテロ二量体特異抗体を含む、前記医薬組成物。

【請求項11】

血清の体積あたりのヘテロ二量体特異抗体の前記量が少なくとも10ng/mlである、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

血清の体積あたりのヘテロ二量体特異抗体の前記量が：少なくとも25ng/ml；少なくとも50ng/ml；少なくとも60ng/ml；少なくとも70ng/ml；少なくとも75ng/ml；および少なくとも80ng/mlからなる群から選択される、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項13】

血清の体積あたりのヘテロ二量体特異抗体の前記量が85ng/mlから100ng/mlの間である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項14】

血清の体積あたりのヘテロ二量体特異抗体の前記量が70ng/mlから150ng/mlの間である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項15】

血清の体積あたりのヘテロ二量体特異抗体の前記量が50ng/mlから250ng/mlの間である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項16】

血清の体積あたりのヘテロ二量体特異抗体の前記量が40ng/mlから500ng/mlの間である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項17】

血清の体積あたりのヘテロ二量体特異抗体の前記量が25ng/mlから750ng/mlの間である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項18】

血清の体積あたりのヘテロ二量体特異抗体の前記量が10ng/mlから1,000n

g / m<sup>1</sup> の間である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記アルファ 4 ベータ 7 ヘテロ二量体特異抗体が 18A11 である、請求項 1 から 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

18A11 が単離され、アルファ 4 ベータ 7 ヘテロ二量体特異抗原結合タンパク質が配列番号 5 から CDR1、CDR2 および CDR3 を含む重鎖可変領域、ならびに配列番号 2 から CDR1、CDR2 および CDR3 を含む軽鎖可変領域を有する、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

18A11 が単離され、アルファ 4 ベータ 7 ヘテロ二量体特異抗原結合タンパク質が、前記重鎖可変領域が配列番号 5 と少なくとも 90% 同一であり、前記軽鎖可変領域が CDR1、CDR2 および CDR3 から配列番号 2 と少なくとも 90% 同一である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

18A11 が軽鎖定常領域（配列番号 7）および重鎖定常領域（配列番号 8）をさらに含む、請求項 20 または 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

18A11 が 18A11 可変領域における 1 から 10 個のアミノ酸の置換、挿入または欠失により配列番号 2 および 5 のアミノ酸配列とアミノ酸配列の点で異なる、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

18A11 が 18A11 定常領域の 18A11 における 1 から 10 個のアミノ酸の置換、挿入または欠失により配列番号 7 および 8 のアミノ酸配列とアミノ酸配列が異なる、請求項 22 または 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記 18A11 がいくつかの、ほとんどのまたは実質的に全ての N 末端アミノ酸のピログルタミン酸への変換；ならびに 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つの N 末端および / または C 末端アミノ酸の除去（翻訳後または組換え技術によってのいずれか）からなる群から選択される、1 つ以上の修飾を含む、請求項 20 から 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

アルファ 4 ベータ 7 ヘテロ二量体特異抗体で治療されているヒト対象におけるアルファ 4 ベータ 7 受容体占有を評価する方法であって：

a) 前記対象に対して 6 本 1 組の試薬管を用意し、前記管には 1 から 6 の番号を付けられており、各管がアルファ 4 ベータ 7 ヘテロ二量体特異抗体（管 2；「スパイク」（spike）と称する）またはプラセボ対照（管 1、3、4、5 および 6）を含み、そしてアルファ 4 ベータ 7 ヘテロ二量体特異抗体で治療された対象から全血試料を得、

b) 前記全血試料の一部を前記 6 本の管それぞれの中に入れて試料混合物を形成し、前記得られた試料混合物をインキュベートし；

c) 1 : 1 の割合の抗体カクテルとフィコエリスリン試薬を、前記試料混合物に加え、実質的に示したようなスキームにおいて、抗体カクテル / 試料混合物を形成し：

- 管 1 に、抗 CD8 + CD103 ; FITC、抗アルファ 4 ベータ 7 競合抗体：フィコエリスリン、抗 CD45 : PerCP、抗CCR7 : AlexaFluor (登録商標) 647、抗 CD45 RA : APC - H7、および抗 CD3 : V450 を加え；

- 管 2 に、抗 CD8 + CD103 : FITC、抗アルファ 4 ベータ 7 競合抗体：フィコエリスリン、抗 CD45 : PerCP、抗CCR7 : AlexaFluor (登録商標) 647、抗 CD45 RA : APC - H7、および抗 CD3 : V450 を加え；

- 管 3 に、抗 CD8 + CD103 : FITC、非競合抗 7 抗体：フィコエリスリン、抗 CD45 : PerCP、抗CCR7 : AlexaFluor (登録商標) 647、抗 CD45 RA : APC - H7 を加え；

5 RA : APC - H7、および抗CD3 : V450を加え；  
 - 管4に、抗CD7 + CD103 : FITC、非競合抗7抗体：フィコエリスリン、抗CD45 : PerCP、抗CD45 RA : APC - H7、および抗CD3 : V450を加え；  
 - 管5に、抗CLA : FITC、非競合抗7抗体：フィコエリスリン、抗CD45 : PerCP、抗CD4 : AllexaFluor(登録商標)647、抗CD45 RA : APC - H7、および抗CD3 : V450を加え；  
 - 管6に、抗CD19 : FITC、抗CD4 : フィコエリスリン、抗CD45 : PerCP、抗CD16 + CD56 : AllexaFluor(登録商標)647、抗CD8 RA : APC - H7、および抗CD3 : V450を加え；  
 d) 前記抗体カクテル／試料混合物をインキュベートし、  
 e) 前記抗体カクテル／試料混合物を処理してあらゆる赤血球を溶解して残りの細胞の混合物を形成し；  
 f) 残りの細胞の前記混合物を洗浄し、蛍光活性化セルソーターを用いてそれらを解析して、前記残りの細胞に存在する、前記アルファ4ベータ7ヘテロ二量体特異抗体により占有されたアルファ4ベータ7受容体の割合を決定することを含む、方法。

#### 【請求項27】

前記試料混合物が室温で約30分間インキュベートされ、前記抗体カクテル／試料が室温で約20分間インキュベートされる、請求項26に記載の方法。

#### 【請求項28】

各管に加えられる、前記全血試料の一部が100マイクロリットルであり、前記抗体カクテルの体積が20マイクロリットルであり、前記抗体：フィコレリスリン試薬の体積が60マイクロリットルである、請求項26または27に記載の方法。

#### 【請求項29】

各集団に対して集められた前記CD4ナイーブT細胞のイベントの数を前記リンパ球イベントによって除算し、その後マイクロリットルあたりのリンパ球の血液学的結果によつて乗算し、ナイーブCD4 T細胞をCCR7 + CD45RA + CD3 + CD8 - CD103 - CD45 + リンパ球として規定する、請求項26から28のいずれか1項に記載の方法。

#### 【請求項30】

スパイクおよび非スパイク状態に対する蛍光強度中央値が蛍光ビーズ検量線を用いて細胞あたりの結合分子(MBPC)に変換され、受容体占有を算出するために利用される、請求項26から29のいずれか1項に記載の方法。

#### 【請求項31】

前記対象が使用可能な2つの投与前試料があり、目標飽和度は以下の式：

#### 【数1】

$$\frac{(\text{MBPC 非スパイク} - \text{MBPC スパイク})\text{投与後}}{(\text{MBPC 非スパイク} - \text{MBPC スパイク})\text{投与前 } 1 + (\text{MBPC 非スパイク} - \text{MBPC スパイク})\text{投与前 } 2} / 2$$

を用いて算出される、請求項26から30のいずれか1項に記載の方法。