

【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31年4月25日(2019.4.25)

【公表番号】特表2018-509413(P2018-509413A)

【公表日】平成30年4月5日(2018.4.5)

【年通号数】公開・登録公報2018-013

【出願番号】特願2017-547456(P2017-547456)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/66 (2017.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 47/60

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/00 1 0 1

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 47/66

C 0 7 K 16/00 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月7日(2019.3.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 1】

(実施例9: カニクイザルにおけるFc-Abdegの長期的投与試験)

カニクイザルに20mg/kgのFc-Abdegの静脈内負荷用量を輸液し、初回投与の24時間後から開始して12日間継続する毎日の1、3、又は5 mg/kgのFc-Abdegの皮下投与をさらに施した。各試験群は、2個体の動物からなるものとした。IgGレベルをELISAにより決定し、投与前のレベルに対してプロットした(図22を参照されたい)。また、データは12日より長く処置を持続させた3 mg/kgコホートからの1個体のカニクイザルについて提示されている。このサルには20mg/kgのFc-Abdegの静脈内負荷用量を輸液し、初回投与の24時間後から開始して28日間継続する毎日の3 mg/kgのFc-Abdegの皮下投与を施し、続いてさらに32日

間の無処置期間をとった（図23を参照されたい）。IgGレベルは最大で元のレベルの60%まで低下し、処置期間を通じて一貫して低いままであった。処置期間の後、2週間以内にIgGレベルはベースラインレベルまで復帰した。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

（構成 1）

対象におけるFc含有剤の血清レベルを低下させる方法であって、該対象に有効量の、バリアントFc領域又はそのFcRn結合断片を含む単離されたFcRnアンタゴニストを投与することを含み、該バリアントFc領域のFcドメインがEU位置252、254、256、433、434、及び436にそれぞれアミノ酸Y、T、E、K、F、及びYを含み、かつ該FcRnアンタゴニストが該対象に約0.2～約200 mg/kgの用量で投与される、前記方法。

（構成 2）

対象におけるFc含有剤の血清レベルを低下させる方法であって、該対象に有効量の、バリアントFc領域又はそのFcRn結合断片を含む単離されたFcRnアンタゴニストを投与することを含み、該バリアントFc領域のFcドメインがEU位置252、254、256、433、434、及び436にそれぞれアミノ酸Y、T、E、K、F、及びYを含み、かつ該FcRnアンタゴニストが該対象に20日に少なくとも2回投与される、前記方法。

（構成 3）

前記FcRnアンタゴニストが前記対象に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10日に1回の頻度で投与される、構成2記載の方法。

（構成 4）

前記FcRnアンタゴニストが前記対象に、4日に1回の頻度で投与される、構成2記載の方法。

（構成 5）

前記FcRnアンタゴニストが前記対象に、7日に1回の頻度で投与される、構成2記載の方法。

（構成 6）

前記FcRnアンタゴニストが前記対象に、20日に2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20回投与される、構成2又は3記載の方法。

（構成 7）

対象におけるFc含有剤の血清レベルを低下させる方法であって、該対象に有効量の、バリアントFc領域又はそのFcRn結合断片を含む単離されたFcRnアンタゴニストを投与することを含み、該バリアントFc領域のFcドメインがEU位置252、254、256、433、434、及び436にそれぞれアミノ酸Y、T、E、K、F、及びYを含み、かつ該FcRnアンタゴニストが該対象に4週間にわたり、48時間に1回の頻度で投与される、前記方法。

（構成 8）

前記FcRnアンタゴニストが前記対象に、約0.2～約200 mg/kgの用量で投与される、構成2～6のいずれか1項記載の方法。

（構成 9）

前記FcRnアンタゴニストが前記対象に、約0.2、1、2、3、5、10、20、25、30、50、70、100、又は200 mg/kgの用量で投与される、構成1～8のいずれか1項記載の方法。

（構成 10）

前記FcRnアンタゴニストが前記対象に、約10 mg/kgの用量で投与される、構成1～9のいずれか1項記載の方法。

（構成 11）

前記FcRnアンタゴニストが前記対象に、約20 mg/kgの用量で投与される、構成1～10のいずれか1項記載の方法。

（構成 12）

前記FcRnアンタゴニストが前記対象に、約25 mg/kgの用量で投与される、構成1～11のいずれか1項記載の方法。

（構成 13）

前記FcRnアンタゴニストが静脈内投与される、構成1～12のいずれか1項記載の方法。

(構成14)

前記FcRnアンタゴニストが皮下投与される、構成1～13のいずれか1項記載の方法。

(構成15)

前記FcRnアンタゴニストが前記対象に2以上の用量で投与され、ここで該対象に投与される第一の用量が静脈内投与され、それに続く1以上の用量が皮下投与される、構成1～14のいずれか1項記載の方法。

(構成16)

前記FcRnアンタゴニストが抗体可変領域を含まない、構成1～15のいずれか1項記載の方法。

(構成17)

前記FcRnアンタゴニストがCH1ドメインを含まない、構成1～16のいずれか1項記載の方法。

(構成18)

前記FcRnアンタゴニストが遊離システイン残基を含まない、構成1～17のいずれか1項記載の方法。

(構成19)

前記バリエーションFc領域がIgG Fc領域である、構成1～18のいずれか1項記載の方法。

(構成20)

前記バリエーションFc領域がIgG1 Fc領域である、構成1～19のいずれか1項記載の方法。

(構成21)

前記バリエーションFc領域のFcドメインのアミノ酸配列が、配列番号：1、2、又は3に記載のアミノ酸配列を含む、構成1～20のいずれか1項記載の方法。

(構成22)

前記バリエーションFc領域のFcドメインのアミノ酸配列が、配列番号：1に記載のアミノ酸配列からなる、構成1～21のいずれか1項記載の方法。

(構成23)

前記FcRnアンタゴニストがバリエーションFc領域からなり、該バリエーションFc領域のFcドメインのアミノ酸配列が、配列番号：1、2、又は3に記載のアミノ酸配列からなる、構成1～22のいずれか1項記載の方法。

(構成24)

前記バリエーションFc領域が、野生型IgG1 Fc領域のFc 受容体に対する親和性と比較して、Fc 受容体に対する増加した親和性を有する、構成1～23のいずれか1項記載の方法。

(構成25)

前記バリエーションFc領域が、CD16aに対する増加した親和性を有する、構成1～24のいずれか1項記載の方法。

(構成26)

前記バリエーションFc領域のFcドメインが、EU位置297にN-結合型グリカンを含まない、構成1～25のいずれか1項記載の方法。

(構成27)

前記FcRnアンタゴニストが複数のFcRnアンタゴニスト分子を含み、該複数のFcRnアンタゴニスト分子の少なくとも50%（任意に、少なくとも60、70、80、90、95、又は99%）が、EU位置297にアフコシル化N-結合型グリカンを含むバリエーションFc領域又はそのFcRn結合断片を含む、構成1～25のいずれか1項記載の方法。

(構成28)

前記FcRnアンタゴニストが複数のFcRnアンタゴニスト分子を含み、該複数のFcRnアンタゴニスト分子の少なくとも50%（任意に、少なくとも60、70、80、90、95、又は99%）が、EU位置297にバイセクティングGlcNAcを有するN-結合型グリカンを含む、バリエーションFc領域又はそのFcRn結合断片を含む、構成1～25のいずれか1項記載の方法。

(構成29)

前記バリエーションFc領域が半減期エクステンダーと連結されている、構成1～28のいずれか1項記載の方法。

(構成30)

前記半減期エクステンダーがポリエチレングリコール又はヒト血清アルブミンである、構成1～29のいずれか1項記載の方法。

(構成31)

前記Fc含有剤が、抗体又はイムノアドヘシンである、構成1～30のいずれか1項記載の方法。

(構成32)

前記Fc含有剤が、治療薬又は診断薬である、構成1～31のいずれか1項記載の方法。

(構成33)

前記Fc含有剤が造影剤である、構成1～32のいずれか1項記載の方法。

(構成34)

前記Fc含有剤が、抗体薬物コンジュゲートである、構成1～33のいずれか1項記載の方法

。

(構成35)

前記Fc含有剤が病原性の抗体である、構成1～34のいずれか1項記載の方法。

(構成36)

前記Fc含有剤が自己抗体である、構成1～35のいずれか1項記載の方法。

(構成37)

前記対象が抗体媒介性の疾患又は障害を有し、かつ前記FcRnアンタゴニストの該対象への投与により該疾患又は障害が改善される、構成1～36のいずれか1項記載の方法。

(構成38)

前記抗体媒介性の疾患又は障害が、自己免疫性疾患である、構成37記載の方法。

(構成39)

前記自己免疫性疾患が、同種異系臍島移植片拒絶反応、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性アジソン病、アルツハイマー病、抗好中球細胞質自己抗体（ANCA）、副腎の自己免疫性疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性心筋炎、自己免疫性好中球減少症、自己免疫性の卵巣炎及び精巣炎、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性蕁麻疹、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャスルマン症候群、セリアック病-皮膚炎、慢性疲労免疫不全症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）、チャージ-ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡、クレスト症候群、寒冷凝集素症、クローン病、皮膚筋炎、拡張型心筋症、円板状エリテマトーデス、後天性表皮水疱症、本態性混合型クリオグロブリン血症、第VIII因子欠損症、線維筋痛症-線維筋炎、糸球体腎炎、グレーブス病、ギラン・バレー、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主病（GVHD）、橋本甲状腺炎、血友病A、特発性膜性ニューロパチー、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、IgAニューロパチー、IgM多発性ニューロパチー、免疫媒介性血小板減少症、若年性関節炎、川崎病、扁平苔癬、硬化性苔癬、エリテマトーデス、メニエール病、混合性結合組織病、粘膜類天疱瘡、多発性硬化症、1型糖尿病、多発性運動ニューロパチー（MMN）、重症筋無力症、傍腫瘍性水疱性類天疱瘡、妊娠性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎及び皮膚筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、再発性多発性軟骨炎、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ性関節炎、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、固形臓器移植拒絶反応、スティフ・マン症候群、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、中毒性表皮壊死症（TEN）、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、側頭動脈炎/巨細胞性動脈炎、血栓性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、ヘルペス状皮膚炎脈管炎、抗好中球細胞質抗体関連脈管炎、白斑、及びウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される、構成38記載の方法。

(構成40)

前記疾患又は障害が、静脈内免疫グロブリン（IVIG）、血漿交換療法、及び/又は免疫吸着法を用いて治療可能である、構成37記載の方法。

（構成41）

前記自己免疫性疾患が、自己免疫性チャネル病である、構成38記載の方法。

（構成42）

前記チャネル病が、自己免疫性辺縁系脳炎、てんかん、視神経脊髄炎、ランバート・イートン筋無力症症候群、重症筋無力症、抗N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体脳炎、抗-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸（AMPA）受容体脳炎、モルバン症候群、神経性筋強直症、レンサ球菌感染症に関連する小児自己免疫性精神神経障害（PANDAS）、及びグリシン受容体抗体関連障害からなる群から選択される、構成41記載の方法。

（構成43）

前記抗体媒介性疾患又は障害が、高グロブリン血症である、構成37記載の方法。

（構成44）

前記FcRnアンタゴニストが、追加の治療薬と同時に、又は逐次的に前記対象に投与される、構成1～43のいずれか1項記載の方法。

（構成45）

前記追加の治療薬が抗炎症薬である、構成44記載の方法。

（構成46）

前記追加の治療薬が白血球除去薬である、構成44記載の方法。

（構成47）

前記白血球除去薬がB細胞除去薬である、構成45記載の方法。

（構成48）

前記B細胞除去薬が抗体である、構成47記載の方法。

（構成49）

前記B細胞除去薬が、CD10、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD37、CD53、CD70、CD72、CD74、CD75、CD77、CD79a、CD79b、CD80、CD81、CD82、CD83、CD84、CD85、又はCD86に特異的に結合する抗体である、構成48記載の方法。

（構成50）

前記追加の治療薬が、リツキシマブ、ダクリズマブ、バシリキシマブ、ムロノマブ-CD3、インフリキシマブ、アダリムマブ、オマリズマブ、エファリズマブ、ナタリズマブ、トシリズマブ、エクリズマブ、ゴリムマブ、カナキヌマブ、ウステキヌマブ、ベリムマブ、又はこれらの組合わせである、構成49記載の方法。

（構成51）

前記対象が、ヒト又はカニクイザルである、構成1～50のいずれか1項記載の方法。