

【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6部門第1区分

【発行日】平成21年12月17日(2009.12.17)

【公表番号】特表2009-523226(P2009-523226A)

【公表日】平成21年6月18日(2009.6.18)

【年通号数】公開・登録公報2009-024

【出願番号】特願2008-538977(P2008-538977)

【国際特許分類】

G 01 N 33/50 (2006.01)

G 01 N 33/15 (2006.01)

G 01 N 33/53 (2006.01)

【F I】

G 01 N 33/50 Z

G 01 N 33/15 Z

G 01 N 33/53 D

【手続補正書】

【提出日】平成21年10月27日(2009.10.27)

【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】

ヒトTNF抗体を用いた治療後に強直性脊椎炎(AS)患者から得られたコラーゲン分解バイオマーカー及び/又は滑膜炎バイオマーカーの所定レベルを、病態に関連したコラーゲン分解バイオマーカー及び/又は滑膜炎バイオマーカーの既知標準レベルと比較すること；及び

患者の治療後のコラーゲン分解バイオマーカー及び/又は滑膜炎バイオマーカーレベルがコラーゲン分解バイオマーカー及び/又は滑膜炎バイオマーカーの既知標準レベルよりも低いかどうかを評価すること。

を含み、ヒトTNF抗体を用いた治療後に患者から得られたコラーゲン分解バイオマーカー及び/又は滑膜炎バイオマーカーレベルが既知標準レベルよりも低いことによって、ASの治療のためのヒトTNF抗体の効力が示される、

ASの治療のためのヒトTNF抗体又はその抗原結合部の効力を決定する方法。

【請求項2】

強直性脊椎炎(AS)患者から得られたコラーゲン分解バイオマーカー及び/又は滑膜炎バイオマーカーの治療前レベルを、前記患者から得られたコラーゲン分解バイオマーカー及び/又は滑膜炎バイオマーカーの治療後レベルと比較することを含み、治療後バイオマーカーレベルの方が低いことによってヒトTNF抗体又はその抗原結合部の効力が示される、ASに対するヒトTNF抗体又はその抗原結合部の効力を決定する方法。

【請求項3】

患者におけるコラーゲン分解バイオマーカー及び/又は滑膜炎バイオマーカーのレベルを測定すること；およびコラーゲン分解バイオマーカー及び/又は滑膜炎バイオマーカーのレベルを、強直性脊椎炎(AS)に関連したコラーゲン分解バイオマーカー及び/又は滑膜炎バイオマーカーの既知標準レベルと比較することを含み、バイオマーカーレベルの低下によって、ヒトTNF抗体又はその抗原結合部が、患者におけるASに付随した構造的損傷の進行速度を低下させるのに有効であることが示される、患者におけるASに付

随した構造的損傷の進行の遅延に対するヒトTNF抗体又はその抗原結合部の効力をモニターする方法。

【請求項4】

ヒトTNF抗体又はその抗原結合部を用いた治療後に患者から得られたコラーゲン分解バイオマーカー及び／又は滑膜炎バイオマーカーの所定レベルを、ASに関連したコラーゲン分解バイオマーカー及び／又は滑膜炎バイオマーカーの既知標準レベルと比較すること；及び

患者の治療後のコラーゲン分解バイオマーカー及び／又は滑膜炎バイオマーカーレベルがコラーゲン分解バイオマーカー及び／又は滑膜炎バイオマーカーの既知標準レベルよりも低いかどうかを評価すること、

を含み、患者から得られたコラーゲン分解バイオマーカー及び／又は滑膜炎バイオマーカーレベルが既知標準レベルよりも低いことによって、ヒトTNF抗体又はその抗原結合部が患者におけるASの治療に有効であることが予測される、

患者におけるASの治療に対するヒトTNF抗体又はその抗原結合部の効力を予測する方法。

【請求項5】

コラーゲン分解バイオマーカーがI型コラーゲンCテロペプチド(CTX-I)である、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

コラーゲン分解バイオマーカーが尿中I型コラーゲンCテロペプチド(CTX-II)である、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

滑膜炎バイオマーカーがマトリックスメタロプロテアーゼ3(MMP3)である、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

滑膜炎バイオマーカーが血清メタロプロテアーゼ3(MMP3)である、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

ASに付随した構造的損傷を改善するためのヒトTNF抗体又はその抗原結合部の効力が決定される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

患者のC反応性タンパク質(CRP)レベルを病態に関連した既知標準CRPレベルと比較すること；及び

患者のCRPレベルが既知標準CRPレベルよりも高いかどうかを評価すること、
を更に含み、既知標準よりも低いC反応性タンパク質レベルによって治療の効力が示される、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

ヒトTNF抗体又はその抗原結合部が、表面プラズモン共鳴によって測定して 1×10^{-8} M以下のK_d及び 1×10^{-3} s⁻¹以下のK_{off}速度定数でヒトTNFから解離し、標準インピトロL929アッセイにおいてヒトTNF細胞傷害性を 1×10^{-7} M以下のIC₅₀で中和する、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

ヒトTNF抗体又はその抗原結合部が、以下の特性を有する：

a) 表面プラズモン共鳴によって測定して 1×10^{-3} s⁻¹以下のK_{off}速度定数でヒトTNFから解離し、

b) 配列番号3のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3ドメイン、位置1、4、5、7若しくは8における単一のアラニン置換によって配列番号3から改変された軽鎖CDR3ドメイン、又は位置1、3、4、6、7、8及び／又は9における1～5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号3から改変された軽鎖CDR3ドメインを有し、

c) 配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3ドメイン、位置2、3、4、5、6

、8、9、10若しくは11における単一のアラニン置換によって配列番号4から改変された重鎖CDR3ドメイン、又は位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及び/又は12における1~5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号4から改変された重鎖CDR3ドメインを有する、請求項1~9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

ヒトTNF抗体又はその抗原結合部が、配列番号3のアミノ酸配列、又は位置1、4、5、7若しくは8における単一のアラニン置換によって配列番号3から改変されたアミノ酸配列を含むCDR3ドメインを有する軽鎖可変領域(LCVR)を含み、配列番号4のアミノ酸配列、又は位置2、3、4、5、6、8、9、10若しくは11における単一のアラニン置換によって配列番号4から改変されたアミノ酸配列を含むCDR3ドメインを有する重鎖可変領域(HCVR)を含む、請求項1~9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

ヒトTNF抗体又はその抗原結合部が、配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)と配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)とを含む、請求項1~9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

ヒトTNF抗体又はその抗原結合部がアダリムマブである、請求項1~9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

バイオマーカーレベルがELISAによって測定される、請求項1~15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

a)コラーゲン分解バイオマーカー及び/又は滑膜炎バイオマーカーを特異的に認識する検出可能な薬剤と、

b)使用説明書と、

c)場合によっては、患者から試料を単離するための試薬と
を含む、請求項1~15のいずれか1項に記載の方法を実施するためのキット。

【請求項18】

検出可能な薬剤が尿中CTX-II又は血清MMP3を認識する、請求項17に記載のキット。

【請求項19】

TNF阻害剤を用いた治療後に患者から得られたCTX-IIの所定レベルを、病態に関連したCTX-IIの既知標準レベルと比較すること；及び

患者の治療後のCTX-IIレベルがCTX-IIの既知標準レベルよりも低いかどうかを評価すること、

を含み、患者から得られたCTX-IIレベルが既知標準レベルよりも低いことによって、TNF阻害剤が患者におけるASの治療に有効であることが示される、

患者におけるASの治療に対するTNF阻害剤の効力を決定する方法。

【請求項20】

TNF阻害剤を用いた治療後に強直性脊椎炎(AS)患者から得られたCTX-IIの所定レベルを、病態に関連したCTX-IIの既知標準レベルと比較すること；及び

患者の治療後のCTX-IIレベルがCTX-IIの既知標準レベルよりも低いかどうかを評価すること、

を含み、TNF阻害剤を用いた治療後に患者から得られたCTX-IIレベルが既知標準レベルよりも低いことによって、TNF阻害剤が患者におけるASに付随した構造的損傷を軽減するのに有効であることが示される、

患者におけるASに付随した構造的損傷の軽減に対するTNF阻害剤の効力を決定する方法。

【請求項21】

患者から得られたCTX-IIの所定の治療後レベルを、患者から得られたCTX-II

I の所定の治療前レベルと比較すること；及び

治療後のCTX-IIレベルが治療前のCTX-IIレベルよりも低いかどうかを評価すること、

を含み、患者から得られた治療後のCTX-IIレベルが治療前のCTX-IIレベルよりも低いことによって、TNF 阻害剤が患者におけるASの治療に有効であることが示される。

患者におけるASの治療に対するTNF 阻害剤の効力を決定する方法。

【請求項22】

治療後のCTX-IIレベルが、治療前のCTX-IIレベルよりも少なくとも約9%減少する、請求項19～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

CTX-IIが尿中CTX-IIである、請求項19～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項24】

CTX-IIレベルがELISAによって測定される、請求項19～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項25】

TNF 阻害剤が、TNF 抗体若しくはその抗原結合部、TNF融合タンパク質又は組換えTNF結合タンパク質からなる群から選択される、請求項19～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項26】

TNF融合タンパク質がエタネルセプトである、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

TNF 抗体又はその抗原結合部が、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体及び多価抗体からなる群から選択される、請求項25に記載の方法。

【請求項28】

抗TNF 抗体又はその抗原結合部が、インフリキシマブ、ゴリムマブ及びアダリムマブからなる群から選択される、請求項25に記載の方法。

【請求項29】

ヒト抗体又はその抗原結合部が、表面プラズモン共鳴によって測定して $1 \times 10^{-8} M$ 以下の K_d 及び $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離し、標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF 細胞傷害性を $1 \times 10^{-7} M$ 以下のIC₅₀で中和する、請求項27に記載の方法。

【請求項30】

ヒト抗体又はその抗原結合部が、以下の特性を有する；

a) 表面プラズモン共鳴によって測定して $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離し、

b) 配列番号3のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3ドメイン、位置1、4、5、7若しくは8における单一のアラニン置換によって配列番号3から改変された軽鎖CDR3ドメイン、又は位置1、3、4、6、7、8及び/又は9における1～5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号3から改変された軽鎖CDR3ドメインを有し、

c) 配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3ドメイン、位置2、3、4、5、6、8、9、10若しくは11における单一のアラニン置換によって配列番号4から改変された重鎖CDR3ドメイン、又は位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及び/又は12における1～5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号4から改変された重鎖CDR3ドメインを有する、請求項27に記載の方法。

【請求項31】

ヒト抗体又はその抗原結合部が、配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)と配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)とを含む、請求項27に記載の方法。

【請求項 3 2】

患者から得られた滑膜炎バイオマーカーの所定の治療後レベルを、ASに関連した滑膜炎バイオマーカーの既知標準レベルと比較すること；及び

治療後の滑膜炎バイオマーカーレベルが既知標準滑膜炎バイオマーカーレベルよりも低いかどうかを評価すること、

を更に含み、治療後の滑膜炎バイオマーカーが既知標準滑膜炎バイオマーカーレベルよりも低いことによって、TNF阻害剤が患者におけるASの治療に有効であることが示される、請求項19～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 3 3】

滑膜炎バイオマーカーが MMP-3 である、請求項32に記載の方法。

【請求項 3 4】

バイオマーカーレベルがELISAによって測定される、請求項19～32のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 3 5】

a) C TX-II を特異的に認識する検出可能な薬剤と、

b) 使用説明書と、

c) 場合によっては、患者から試料を単離するための試薬と

を含む、請求項19～32のいずれか1項に記載の方法を実施するためのキット。

【請求項 3 6】

MMP-3 を特異的に認識する検出可能な薬剤を更に含む、請求項35に記載のキット。