

【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31年1月17日(2019.1.17)

【公表番号】特表2018-504584(P2018-504584A)

【公表日】平成30年2月15日(2018.2.15)

【年通号数】公開・登録公報2018-006

【出願番号】特願2017-529256(P2017-529256)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/68	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/542	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)

【F I】

G 0 1 N	33/68	
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/542	B
G 0 1 N	33/53	N
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 K	39/395	N

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月28日(2018.11.28)

【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】

炎症性腸疾患(ＩＢＤ)を有する対象が抗4-7インテグリン薬剤治療に対する臨床的反応性を有することを予測する方法であって、

(a) 前記対象から得た試料中のTNF、ヒト血清アルブミン(HSA)、VEGF、アンジオポエチン-1(ANG-1)、アンジオポエチン-2(ANG-2)、アデノシンデアミナーゼ(ADA)、血清4-7インテグリン、IL-12p40、C反応性タンパク質(CRP)、マトリクスマタロプロテイナーゼ9(MMP9)、MAdCAM-1、VCAM-1、ICAM-1、及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも1つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップ、並びに

(b) 対応する参照値と比較した、前記少なくとも1つの予測マーカーの高いレベル又は低いレベルに基づく予測マーカーのプロファイルに従って抗4-7インテグリン薬剤治療への反応群又は非反応群として前記対象を分類するステップ

を含む方法。

【請求項2】

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎(UC)又はクロール病(CD)である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

分類するステップが、前記予測マーカーのプロファイルに統計的解析を適用して、前記対象が抗4-7インテグリン薬剤治療に対する反応群であるか非反応群であるかを判定するステップを含む、請求項1又は2に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記少なくとも1つの予測マーカーが、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13又はそれ以上の予測マーカーを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 5】**

A N G - 1、A D A、H S A、I L - 1 2 p 4 0、M M P 9、I C A M - 1、及び／又は血清 4 7インテグリンの前記レベルが対応する参照値より高い場合に、前記対象は反応群と分類される、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 6】**

M a d C A M - 1、V C A M - 1 及び／又はT N F の前記レベルが対応する参照値より低い場合に、前記対象は反応群と分類される、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 7】**

T N F 、V E G F 、A N G - 2、C R P、及び／又はV C A M - 1 の前記レベルが対応する参照値より高い場合に、前記対象は非反応群と分類される、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記少なくとも1つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップが、近接二重検出アッセイ又は免疫アッセイを実施するステップを含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記近接二重検出アッセイが、協調的酵素増強反応免疫アッセイ (C o l l a b o r a t i v e E n z y m e E n h a n c e d R e a c t i v e I m m u n o a s s a y (C E E R (商標))) である、請求項8に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記抗 4 7インテグリン薬剤がE N T Y V I O (登録商標) (ベドリズマブ) である、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記試料が全血、血清又は血漿試料からなる群から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記対象が抗T N F 薬剤に対して不十分な反応を有していたか、反応を喪失していたか、又は非耐性であった、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記抗T N F 薬剤がR E M I C A D E (登録商標) (インフリキシマブ)、E N B R E L (登録商標) (エタネルセプト)、H U M I R A (登録商標) (アダリムマブ)、C I M Z I A (登録商標) (セルトリズマブペゴル)、S I M P O N I (登録商標) (ゴリムマブ)、S T E L A R A (登録商標) (ウステキヌマブ)、及びそれらの組合せからなる群から選択されるメンバーである、請求項12に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記対象が、以前に前記抗 4 7インテグリン薬剤の投与を受けていない、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 15】**

前記予測マーカーのプロファイルに統計的解析を適用して、前記対象が前記抗 4 7インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを予測するステップをさらに含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 16】**

炎症性腸疾患 (I B D) を有する対象が抗 4 7インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現する可能性がある否かを予測する方法であって、

(a) 前記対象から得た試料中のT N F 、ヒト血清アルブミン (H S A) 、V E G F 、

アンジオポエチン - 1 ( A N G - 1 ) 、アンジオポエチン - 2 ( A N G - 2 ) 、アデノシンデアミナーゼ ( A D A ) 、血清 4 7 インテグリン、 I L - 1 2 p 4 0 、 C 反応性タンパク質 ( C R P ) 、マトリクスメタロプロテイナーゼ 9 ( M M P 9 ) 、 M A d C A M - 1 、 V C A M - 1 、 I C A M - 1 、及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップ、並びに ( b ) ステップ ( a ) の前記少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルに統計的解析を適用して予測マーカーのプロファイルを作成し、前記対象が前記自己抗体を発現する可能性がある否かを判定するステップを含む方法。

【請求項 1 7】

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎 ( U C ) 又はクローン病 ( C D ) である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記少なくとも 1 つの予測マーカーが、少なくとも 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 1 、 1 2 、 1 3 個又はそれ以上の予測マーカーを含む、請求項 1 6 又は 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップが、近接二重検出アッセイ又は免疫アッセイを実施するステップを含む、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記近接二重検出アッセイが協調的酵素増強反応免疫アッセイ ( C E E R ( 商標 ) ) である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

ANG - 1 、 A D A 、 H S A 、 I L - 1 2 p 4 0 、 M M P 9 、 I C A M - 1 、及び / 又は血清 4 7 インテグリンの前記レベルが対応する参照値より高い場合に、前記対象は自己抗体を発現する可能性がない、請求項 1 6 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

M a d C A M - 1 、 V C A M - 1 及び / 又は T N F の前記レベルが対応する参照値より低い場合に、前記対象は自己抗体を発現する可能性がない、請求項 1 6 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

T N F 、 V E G F 、 A N G - 2 、 C R P 、及び / 又は V C A M - 1 の前記レベルが対応する参照値より高い場合に、前記対象は自己抗体を発現する可能性がある、請求項 1 6 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記対象が以前に前記抗 4 7 インテグリン薬剤の投与を受けている、請求項 1 6 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記対象から得た前記試料中の自己抗体の存在又はレベルを決定するステップをさらに含む、請求項 1 6 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記対象が自己抗体を発現する可能性がない場合に、前記対象が前記抗 4 7 インテグリン薬剤を維持するか、又は維持するように推奨される、請求項 1 6 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記対象が自己抗体を発現する可能性がある場合に、前記対象が前記抗 4 7 インテグリン薬剤を維持しないか、又は維持しないように推奨される、請求項 1 6 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記試料が全血、血清又は血漿試料からなる群から選択される、請求項 16～27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記対象が抗 TNF 薬剤に対して不十分な反応を有していたか、反応を喪失していたか、又は非耐性であった、請求項 16～28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記抗 TNF 薬剤が REMICADE (登録商標) (インフリキシマブ)、ENBREL (登録商標) (エタネルセプト)、HUMIRA (登録商標) (アダリムマブ)、CIMZIA (登録商標) (セルトリズマブペゴル)、SIMPONI (登録商標) (ゴリムマブ)、STEELARA (登録商標) (ウステキヌマブ)、及びそれらの組合せからなる群から選択されるメンバーである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記抗 4-7 インテグリン薬剤が ENTYVIO (登録商標) (ベドリズマブ) である、請求項 16～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

炎症性腸疾患 (IBD) を有する対象が抗 4-7 インテグリン薬剤による治療コース中の後の時点において抗 4-7 インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを予測する方法であって、

(a) 前記対象から得た試料において第 1 の時点で少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを測定して、第 1 の予測マーカーのプロファイルを決定するステップであって、前記少なくとも 1 つの予測マーカーが、TNF、ヒト血清アルブミン (HSA)、VEGF、アンジオポエチン-1 (ANG-1)、アンジオポエチン-2 (ANG-2)、アデノシンデアミナーゼ (ADA)、血清 4-7 インテグリン、IL-12p40、C 反応性タンパク質 (CRP)、マトリクスマタロプロテイナーゼ 9 (MMP9)、MAdCAM-1、VCAM-1、ICAM-1、及びそれらの組合せからなる群から選択される、ステップ、

(b) 前記対象から得た第 2 の試料において後の時点で同じ少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを測定して、第 2 の予測マーカーのプロファイルを決定するステップ、並びに

(c) 前記第 1 及び第 2 の予測マーカーのプロファイルに統計的解析を適用して、前記対象が前記治療コース中に前記抗 4-7 インテグリン薬剤に対する自己抗体を発現するか否かを判定するステップ

を含む方法。

【請求項 33】

前記少なくとも 1 つの予測マーカーが、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 又はそれ以上の予測マーカーを含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

少なくとも 1 つの予測マーカーの存在又はレベルを検出するステップが、近接二重検出アッセイ又は免疫アッセイを実施するステップを含む、請求項 32 又は 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記近接二重検出アッセイが協調的酵素増強反応免疫アッセイ (C E E R (商標)) である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記抗 4-7 インテグリン薬剤が ENTYVIO (登録商標) (ベドリズマブ) である、請求項 32～35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

前記後の時点が前記治療コース中の 2、4、6、8、10、12、16、24、32、40、48、又は 52 週目である、請求項 32～36 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 3 8】**

炎症性腸疾患（IBD）を有し、抗4-7インテグリン薬剤の誘導治療を受けた後の対象に臨床的寛解を誘導する方法であって、

IBDを有し、対応するベースラインレベルと比較して血清4-7インテグリンの高いレベル及び／又はMAdCAM-1の低いレベルを有する対象に抗4-7インテグリン薬剤の維持療法を実施するステップを含む方法。

**【請求項 3 9】**

前記維持療法が前記治療コース中、8週ごとに前記抗4-7インテグリン薬剤の用量を投与するステップを含む、請求項3-8に記載の方法。

**【請求項 4 0】**

炎症性腸疾患（IBD）を有する対象に臨床的寛解を誘導する方法であって、IBDを有し、対応する参照レベルと比較してANG-1、ADA、HSA、IL-12p40、MMP9、ICAM-1、及び／又は血清4-7インテグリンの高いレベル、及び／又はMAdCAM-1、VCAM-1及び／又はTNFの低いレベルを有する対象に抗4-7インテグリン薬剤の誘導治療を実施するステップを含む方法。

**【請求項 4 1】**

前記誘導治療が前記治療コース中に0、2、及び6週目で約300mgの前記抗4-7インテグリン薬剤の用量を投与するステップを含む、請求項4-0に記載の方法。

**【請求項 4 2】**

前記維持療法が前記治療コース中、8週ごとに約300mgの前記抗4-7インテグリン薬剤の用量を投与するステップを含む、請求項3-8に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

抗4-7インテグリン薬剤を用いる治療計画であって、対象から得た試料中のTNF、ヒト血清アルブミン（HSA）、VEGF、アンジオポエチン-1（ANG-1）、アンジオポエチン-2（ANG-2）、アデノシンデアミナーゼ（ADA）、血清4-7インテグリン、IL-12p40、C反応性タンパク質（CRP）、MMP9、MAdCAM-1、VCAM-1、ICAM-1、及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも1つの予測マーカーの存在又はレベルを測定するステップ、並びに

対応する参照値と比較した、前記少なくとも1つの予測マーカーの高いレベル又は低いレベルに基づく予測マーカーのプロファイルに従って前記抗4-7インテグリン薬剤の治療計画を実施するステップ

を含む治療計画。

**【請求項 4 4】**

前記ANG-1、ADA、HSA、IL-12p40、MMP9、ICAM-1及び／又は血清4-7インテグリンのレベルが対応する参照値より高く、及び／又は前記MAdCAM-1、VCAM-1、及び／又はTNFのレベルが対応する参照値より低い場合に、前記抗4-7インテグリン薬剤の前記治療計画を実施する、請求項4-3に記載の治療計画。

**【請求項 4 5】**

前記TNF、VEGF、ANG-2、CRP、及び／又はVCAM-1のレベルが対応する参照値より高い場合に、前記治療計画を実施しない、請求項4-3に記載の治療計画。

**【請求項 4 6】**

前記治療計画が誘導治療計画を含む、請求項4-4又は4-5に記載の治療計画。

**【請求項 4 7】**

前記MAdCAM-1のレベルが対応する参照値より低く、及び／又は血清4-7インテグリンのレベルが対応する参照値より高い場合に、前記抗4-7インテグリン薬剤の前記治療計画を実施する、請求項4-3に記載の治療計画。

**【請求項 4 8】**

前記治療計画が維持治療計画を含む、請求項4\_7に記載の治療計画。

【請求項 4\_9】

前記抗4\_7インテグリン薬剤がENTYVIO（登録商標）（ベドリズマブ）である、請求項3\_8～4\_8のいずれか一項に記載の方法又は治療計画。