

【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22年8月5日 (2010.8.5)

【公表番号】特表2009-544761 (P2009-544761A)

【公表日】平成21年12月17日 (2009.12.17)

【年通号数】公開・登録公報2009-050

【出願番号】特願2009-530688 (P2009-530688)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 1/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/16 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 37/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 37/26

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 13/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 1/10

A 6 1 P 27/16

C 0 7 K 16/28 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成22年6月11日(2010.6.11)

【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】

自己免疫障害と診断された患者における、前記障害の1以上の症候群を治療し、進行を緩慢にし、または改善するための、あるいは自己免疫障害の素因を有するが前記障害と診断されていない患者における前記障害の発症を予防するまたは遅延するための薬剤の製造における、野生型Fcドメインを有する抗体と比較して、少なくとも1つのFc Rに対する結合が少なくとも50%低下している、治療上有効な量の抗ヒトCD3抗体の使用であって、前記抗ヒトCD3抗体を用いた治療のコースを前記患者に投与することにより、マウスOKT3の同等の投与と比較して、サイトカイン放出の症候群が軽減することを特徴とし；前記治療のコースにおいて9000 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 未満の前記抗体、または静脈内に投与するOKT3 1(ala-ala)の9000 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 未満の薬理学当量の前記抗体を投与する、前記使用。

【請求項 2】

前記抗ヒトCD3抗体が野生型Fcドメインをもつ抗体と比較して、それぞれのFc Rに対する結合が少なくとも50%低下しており、好ましくは、前記抗体がいかなるFc Rにも、検出できる程度には結合しない、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記抗体のC1qに対する結合が少なくとも50%低下しており、好ましくは、前記抗体がC1qに、検出できる程度には結合しない、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

前記抗CD3抗体がキメラであるか又はヒト化されており、好ましくは、前記抗体がOKT3、Leu-4、500A2、CLB-T3/3、M291、YTH12.5またはBMA030のヒト化体またはキメラ体である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

前記抗体がグリコシル化されていない、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 6】

前記抗体がアミノ酸改変を有するFcドメインを含み、改変FcドメインはいかなるFc Rにも結合せず、好ましくは、前記抗体がヒト化OKT3 1 ala-ala、ChAglyCD3またはビジリズマブである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 7】

前記治療のコースが少なくとも4連続日の前記抗体の用量の投与を含んでなり、好ましくは、前記治療コースが14連続日以下の前記抗体の用量の投与を含んでなり、好ましくは、前記治療コースにおいて、前記抗体を4連続日に投与し、次いで3連続日に抗体を投与せず、次いで4連続日に抗体を投与するというように、用量の合計数を投与するまで続ける、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 8】

前記治療のコースが、前記治療コースの少なくとも最初の3日間は前記抗体の量が増加する用量である投与レジメンを含んでなり、好ましくは、前記用量が、前記治療コースの少なくとも最初の3日間は毎日2倍増加し、好ましくは、前記投与レジメンが5日間以下である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 9】

第1日の用量がほぼ $51 \mu\text{g}/\text{m}^2$ であり、第2日の用量がほぼ $103 \mu\text{g}/\text{m}^2$ であり、第3日の用量がほぼ $207 \mu\text{g}/\text{m}^2$ であり、第4日の用量がほぼ $413 \mu\text{g}/\text{m}^2$ であり、そしてその後の日の用量がほぼ $826 \mu\text{g}/\text{m}^2$ であるか、またはこれらの量のOKT3 1 (ala-ala) の静脈内投与の薬理学的当量であり、好ましくは、前記投与レジメンが6日以下である、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

第1日の用量がほぼ $17 \mu\text{g}/\text{m}^2$ であり、第2日の用量がほぼ $34.3 \mu\text{g}/\text{m}^2$ であり、第3日の用量がほぼ $69 \mu\text{g}/\text{m}^2$ であり、第4日の用量がほぼ $137 \mu\text{g}/\text{m}^2$ であり、そしてその後の日の用量がほぼ $275 \mu\text{g}/\text{m}^2$ であるか、またはこれらの量のOKT3 1 (ala-ala) の静脈内投与の薬理学的当量であり、好ましくは、前記投与レジメンが6日間以下である、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 11】

前記治療コースが少なくとも50%の組合わせたT細胞受容体コーティングとモジュレーションを達成する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 12】

前記抗体を静脈内、好ましくは少なくとも18時間にわたる1回の注入で、投与する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 13】

前記投与により遊離抗ヒトCD3抗体のレベルが $200\text{ng}/\text{ml}$ を超えないようにする、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

前記治療のコースの最初の投与後、少なくとも2年で、前記治療コースの第2ラウンドを、前記患者に再投与する、好ましくは、前記治療コースの最初の投与後、少なくとも3年で、前記治療コースの前記第2ラウンドを投与する、好ましくは患者に2年毎に再投与する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 15】

前記薬剤が免疫抑制剤との併用投与用に製剤される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 16】

前記自己免疫障害が1型糖尿病である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 17】

もし前記治療コースの最初の投与後少なくとも2年でインスリンの平均日用量が50%以上増加すれば、前記患者に再投与する、またはもし前記治療コースの最初の投与後少なくとも2年で1種以上の膵島細胞抗原に対する自己抗体が前記患者に検出されれば、前記患者に再投与する、またはもし前記治療コースの最初の投与後少なくとも2年で膵島細胞抗原に特異的なT細胞が前記患者に検出されれば、前記患者に再投与する、またはもし前記治療コースの最初の投与後少なくとも2年で細胞マスが50%以上減少すれば、前記患者に再投与する、またはもし前記治療コースの最初の投与後少なくとも2年で低血糖性またはケトアシドーシス症状発現の出現率が患者に1日当たり1件以上だけ増加すれば、前記患者に再投与する、または前記治療により、前記治療後6ヶ月にインスリンの平均日用量が $0.2 \text{ U}/\text{kg}/\text{日}$ 以下しか増加しない、または前記治療により、前記治療後1年にHA1cが7.5%未満になる、または前記治療により、前記治療後12ヶ月のMMTTに対するCペプチド反応が前記治療前の前記患者のMMTTに対するCペプチド反応の少なくとも90%である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

前記薬剤がインスリンとの併用投与用に製剤される、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 19】

前記自己免疫障害が多発性硬化症である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

前記治療により、治療後12ヶ月にMRIにより測定した損傷の合計数または合計面積が10

%以下しか増加しない、または前記治療により、治療後12ヶ月にMRIにより測定した損傷の合計数または合計面積が治療前レベルと比較して増加しない、または前記治療により、EDSSスコアが治療後12ヶ月間増加しない、請求項18に記載の使用。

【請求項21】

前記抗体を筋肉内にまたは皮下に投与する、請求項1に記載の使用。

【請求項22】

前記投与により、EBV誘導性リンパ増殖性疾患を引き起こさないか、又は1000リンパ球/ μ l血清未滴のリンパ球数を与えない、請求項1に記載の使用。

【請求項23】

自己免疫障害と診断された患者における、前記自己免疫障害の1以上の症候群を治療し、進行を緩慢にし、または改善するための、あるいは自己免疫障害の素因を有するが前記障害と診断されてない患者における前記自己免疫障害の発症を予防するまたは遅延するための薬剤の製造における、野生型Fcドメインを有する抗体より、少なくとも1つのFc Rに対する結合が少なくとも50%低下している、治療上有効な量の、抗ヒトCD3抗体の使用であって、前記薬剤が前記患者に慢性的に投与されるものであり、前記投与により、マウスOKT3の同等の投与と比較して、サイトカイン放出の症候群が軽減することを特徴とする、前記使用。

【請求項24】

前記自己免疫障害が1型糖尿病または多発性硬化症である、請求項23に記載の使用。

【請求項25】

前記患者が前記慢性投与の前に前記抗ヒトCD3抗体による治療の6~20日コースを投与されている、請求項23に記載の使用。

【請求項26】

前記自己免疫障害が乾癬、慢性関節リウマチ、狼瘡、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、クローン疾患、多発性硬化症、臓器移植の副作用、または移植片対宿主疾患（GVHD）である、請求項1または23に記載の使用。

【請求項27】

多発性硬化症と診断された患者における、多発性硬化症の1以上の症候群を治療し、進行を緩慢にし、または改善するための、あるいは多発性硬化症の素因を有するが前記障害と診断されてない患者における多発性硬化症の発症を予防するか、または遅延するための薬剤の製造における、野生型Fcドメインを有する抗体と比較して、少なくとも1つのFc Rに対する結合が少なくとも50%低下している、治療上有効な量の、抗ヒトCD3抗体の使用であって、前記抗体の投与により、マウスOKT3の同等の投与と比較して、サイトカイン放出の症候群が軽減することを特徴とする、前記使用。