

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7217287号  
(P7217287)

(45)発行日 令和5年2月2日(2023.2.2)

(24)登録日 令和5年1月25日(2023.1.25)

(51)国際特許分類	F I			
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	M	
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K	9/08		
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/18		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K	47/26		
請求項の数 39 (全22頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号	特願2020-550650(P2020-550650)	(73)特許権者	318003021
(86)(22)出願日	平成31年3月22日(2019.3.22)		プロシーナ バイオサイエンス リミテッド
(65)公表番号	特表2021-518393(P2021-518393 A)		アイルランド国 ディー02 ブイケー60 ダブリン 2, グランド カナル ドックランズ, サー ジョン ロジャーソンズ キー 77, ブロック シー
(43)公表日	令和3年8月2日(2021.8.2)	(74)代理人	100078282
(86)国際出願番号	PCT/US2019/023528		弁理士 山本 秀策
(87)国際公開番号	WO2019/183448	(74)代理人	100113413
(87)国際公開日	令和1年9月26日(2019.9.26)		弁理士 森下 夏樹
審査請求日	令和4年3月18日(2022.3.18)	(74)代理人	100181674
(31)優先権主張番号	62/647,341		弁理士 飯田 貴敏
(32)優先日	平成30年3月23日(2018.3.23)	(74)代理人	100181641
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 石川 大輔
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 アミロイド症の処置および予防

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

81～82位(K a b a t ナンバリング)にアミノ酸配列GDを有するミスフォールドした免疫グロブリン軽鎖タンパク質の沈着を伴うALアミロイド症を有する患者を処置するための、キメラまたはヒト化バージョンの抗体2A4(ATCC受入番号9662)を含む組成物であって、有効投薬量の前記キメラまたはヒト化バージョンの抗体2A4が前記患者に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項2】

前記抗体がヒト化バージョンの抗体2A4である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記抗体が、配列番号1、2、および3に記載の3つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域ならびに配列番号4、5、および6に記載の3つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記抗体が、配列番号7、8、または9に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号10、11、または12に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記抗体が、配列番号9に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号12に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項 6】

前記抗体が、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 14 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記抗体が、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、F(ab)<sub>2</sub>、Dab、ナノボディ、またはFv断片からなる群から選択される抗体の抗原結合断片である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 8】

前記有効投薬量の抗体が、

- a) 約 1 mg/mL ~ 約 100 mg/mL の範囲内の濃度の前記抗体；
  - b) 約 20 mM ~ 約 30 mM の範囲内の濃度のヒスチジン緩衝液；
  - c) 約 210 mM ~ 約 250 mM の範囲内の濃度のトレハロース；および
  - d) 約 0.005% ~ 約 0.05 重量% の範囲内の濃度のポリソルベート 20；
- を含む医薬製剤として投与され、

ここで、前記医薬製剤が、約 pH 6 ~ 約 pH 7 の範囲内の pH を特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 9】

- a) 前記抗体が約 50 mg/mL の濃度で存在し；
  - b) 前記ヒスチジン緩衝液が約 25 mM の濃度で存在し；
  - c) 前記トレハロースが約 230 mM の濃度で存在し；
  - d) 前記ポリソルベート 20 が約 0.2 g/L の濃度で存在し；
- ここで、前記 pH が約 6.5 である、請求項 8 に記載の組成物。

## 【請求項 10】

前記有効投薬量が約 0.5 mg/kg ~ 約 30 mg/kg であり、前記抗体が、およそ毎週からおよそ四半期毎までの頻度で静脈内または皮下に投与されるものである、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 11】

前記有効投薬量が約 24 mg/kg であり、前記抗体が 28 日毎に静脈内投与されるものである、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 12】

処置期間が処置による利益を得るのに必要な期間である、請求項 10 に記載の組成物。

## 【請求項 13】

処置期間が処置による利益を得るのに必要な期間である、請求項 11 に記載の組成物。

## 【請求項 14】

81 ~ 82 位 (Kabab ナンバリング) にアミノ酸配列 GD を有するミスフォールドした免疫グロブリン軽鎖タンパク質の沈着を伴う AL アミロイド症の処置のための、キメラまたはヒト化バージョンの抗体 2A4 (ATCC 受入番号 9662) を含む組成物。

## 【請求項 15】

前記抗体がヒト化バージョンの抗体 2A4 である、請求項 14 に記載の組成物。

## 【請求項 16】

前記抗体が、配列番号 1、2、および 3 に記載の 3 つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域ならびに配列番号 4、5、および 6 に記載の 3 つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む、請求項 14 に記載の組成物。

## 【請求項 17】

前記抗体が、配列番号 7、8、または 9 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 10、11、または 12 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 14 に記載の組成物。

## 【請求項 18】

前記抗体が、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 12 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 14 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 19】

前記抗体が、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 14 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 14 に記載の組成物。

## 【請求項 20】

前記抗体が、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、F(ab)<sub>2</sub>、Dab、ナノボディ、またはFv断片からなる群から選択される抗体の抗原結合断片である、請求項 14 に記載の組成物。

## 【請求項 21】

有効投薬量の前記抗体が、

- a) 約 1 mg/mL ~ 約 100 mg/mL の範囲内の濃度の前記抗体；
  - b) 約 20 mM ~ 約 30 mM の範囲内の濃度のヒスチジン緩衝液；
  - c) 約 210 mM ~ 約 250 mM の範囲内の濃度のトレハロース；および
  - d) 約 0.005% ~ 約 0.05 重量% の範囲内の濃度のポリソルベート 20；
- を含む医薬製剤として投与され、

ここで、前記医薬製剤が、約 pH 6 ~ 約 pH 7 の範囲内の pH を特徴とする、請求項 14 に記載の組成物。

10

## 【請求項 22】

- a) 前記抗体が約 50 mg/mL の濃度で存在し；
  - b) 前記ヒスチジン緩衝液が約 25 mM の濃度で存在し；
  - c) 前記トレハロースが約 230 mM の濃度で存在し；
  - d) 前記ポリソルベート 20 が約 0.2 g/L の濃度で存在し；
- ここで、前記 pH が約 6.5 である、請求項 21 に記載の組成物。

20

## 【請求項 23】

前記組成物が、約 0.5 mg/kg ~ 約 30 mg/kg の前記抗体の量でおおよそ毎週からおおよそ四半期毎までの頻度にて患者に静脈内または皮下に投与可能であることを特徴とする、請求項 14 に記載の組成物。

## 【請求項 24】

前記組成物が、約 2.4 mg/kg の前記抗体の量で 28 日毎に患者に静脈内投与可能であることを特徴とする、請求項 14 に記載の組成物。

## 【請求項 25】

前記組成物が、処置による利益を得るのに必要な期間投与可能であることを特徴とする、請求項 23 に記載の組成物。

30

## 【請求項 26】

前記組成物が、処置による利益を得るのに必要な期間投与可能であることを特徴とする、請求項 24 に記載の組成物。

## 【請求項 27】

81 ~ 82 位 (Kabatt ナンバリング) にアミノ酸配列 GD を有するミスフォールドした免疫グロブリン軽鎖タンパク質の沈着を伴う AL アミロイド症の処置のための医薬の製造におけるキメラまたはヒト化バージョンの抗体 2A4 (ATCC 受入番号 9662) の使用。

40

## 【請求項 28】

前記抗体がヒト化バージョンの抗体 2A4 である、請求項 27 に記載の使用。

## 【請求項 29】

前記抗体が、配列番号 1、2、および 3 に記載の 3 つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域ならびに配列番号 4、5、および 6 に記載の 3 つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む、請求項 27 に記載の使用。

## 【請求項 30】

前記抗体が、配列番号 7、8、または 9 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 10、11、または 12 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 27 に記載の使用。

50

## 【請求項 3 1】

前記抗体が、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 1 2 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 2 7 に記載の使用。

## 【請求項 3 2】

前記抗体が、配列番号 1 3 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 1 4 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 2 7 に記載の使用。

## 【請求項 3 3】

前記抗体が、F a b、F a b'、F ( a b' )<sub>2</sub>、F ( a b ) c、D a b、ナノボディ、または F v 断片からなる群から選択される抗体の抗原結合断片である、請求項 2 7 に記載の使用。

10

## 【請求項 3 4】

有効投薬量の前記抗体が、

- a) 約 1 m g / m L ~ 約 1 0 0 m g / m L の範囲内の濃度の前記抗体；
  - b) 約 2 0 m M ~ 約 3 0 m M の範囲内の濃度のヒスチジン緩衝液；
  - c) 約 2 1 0 m M ~ 約 2 5 0 m M の範囲内の濃度のトレハロース；および
  - d) 約 0 . 0 0 5 % ~ 約 0 . 0 5 重量%の範囲内の濃度のポリソルベート 2 0 ；
- を含む医薬製剤として投与され、

ここで、前記医薬製剤が、約 p H 6 ~ 約 p H 7 の範囲内の p H を特徴とする、請求項 2 7 に記載の使用。

## 【請求項 3 5】

- a) 前記抗体が約 5 0 m g / m L の濃度で存在し；
  - b) 前記ヒスチジン緩衝液が約 2 5 m M の濃度で存在し；
  - c) 前記トレハロースが約 2 3 0 m M の濃度で存在し；
  - d) 前記ポリソルベート 2 0 が約 0 . 2 g / L の濃度で存在し；
- ここで、前記 p H が約 6 . 5 である、請求項 3 4 に記載の使用。

20

## 【請求項 3 6】

前記抗体が、約 0 . 5 m g / k g ~ 約 3 0 m g / k g の量でおよそ毎週からおよそ四半期毎までの頻度にて患者に静脈内または皮下に投与可能である、請求項 2 7 に記載の使用。

## 【請求項 3 7】

前記抗体が、約 2 4 m g / k g の量で 2 8 日毎に患者に静脈内投与可能である、請求項 2 7 に記載の使用。

30

## 【請求項 3 8】

前記抗体が、処置による利益を得るのに必要な期間投与可能である、請求項 3 7 に記載の使用。

## 【請求項 3 9】

前記抗体が、処置による利益を得るのに必要な期間投与可能である、請求項 3 6 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

発明の名称

アミロイド症の処置および予防

40

## 【0 0 0 2】

発明の技術分野

本開示は、免疫学および医学の技術分野に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 3】

発明の背景

アミロイド症は、病理学的形態のアミロイドタンパク質の存在を特徴とする多数の疾患を説明する一般用語であり、前述のアミロイドタンパク質は、局所部位または全身に生じ

50

得る多数の「アミロイド沈着物」または「アミロイド斑」を形成するタンパク質原線維の細胞外沈着にしばしば関与する。これらの沈着物または斑は、主に、天然に存在する可溶性のタンパク質またはペプチドから構成され、種々の組織部位で直径10～100 μmの広範囲の不溶性沈着物に集合する。沈着物は、一般に両側性の、直径がおよそ10～15 nmの原線維の凝集体から構成される。アミロイド原線維は、コンゴレッド染料による染色時の偏光観察で特徴的な青緑色の複屈折を生じる。一般に、これらの沈着物の原線維組成物は、種々の形態のアミロイド疾患で識別されている特徴である。

#### 【0004】

プラーク沈着物を形成するペプチドまたはタンパク質は、より大きな前駆体タンパク質から産生されることが多い。より具体的には、原線維沈着物などのアミロイド凝集体の病変形成は、一般に、「異常な」前駆体タンパク質の断片へのタンパク質分解的切断が関与しており、この断片が逆平行 β-シートに凝集する。これらの沈着物の原線維組成物は、種々の形態のアミロイド疾患で識別されている特徴である。例えば、主に アミロイドペプチド (Aβ) の原線維から構成される脳内沈着物および脳血管沈着物は、アルツハイマー病 (家族性および散発性の両方の形態) の特徴であり、膵島アミロイドタンパク質ペプチド (IAPP; アミリン) は、II型糖尿病に関連する膵島細胞アミロイド沈着物中の原線維の特徴であり、β2-ミクログロブリンは、長期間の血液透析処置の結果として形成されるアミロイド沈着物の主な構成要素である。クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン関連疾患も、アミロイド疾患と認識されている。

#### 【0005】

一般に、原発性アミロイド症は、「アミロイド軽鎖型」(AL型)タンパク質原線維が存在することを特徴とし、したがって、免疫グロブリン軽鎖 (または ) の可変断片に対するAL原線維のN末端領域の相同性にちなんでその名が付けられた。疾患の種々の形態は、主にアミロイド症が全身性基礎疾患 (underlying systematic illness) に関連するかどうかに基づいてクラスに分類されている。したがって、先行疾患または合併疾患の証拠がない一定の障害は、原発性アミロイド症と見なされる。ALアミロイド沈着は、一般に、形質細胞の悪性疾患 (多発性骨髄腫) から良性単クローン性免疫グロブリン血症に至る範囲のBリンパ球系列のほとんどすべての悪液質に関連する。時折、アミロイド沈着物の存在は、基礎となる悪液質の主な指標であり得る。

#### 【0006】

ALアミロイド沈着物の原線維は、単クローン性免疫グロブリン軽鎖またはその断片から構成される。より具体的には、断片は、軽鎖 (または ) のN末端領域に由来し、その可変 (VL) ドメインの全部または一部を含む。沈着物は、一般に、間葉組織内に生じ、末梢性ニューロパシーおよび自律神経ニューロパシー、手根管症候群、巨舌症、拘束型心筋症、大関節の関節症、免疫悪液質、骨髄腫、ならびに潜在性悪液質を発症する。しかし、ほとんど全ての組織、特に心臓などの内臓が関与し得ることに留意すべきである。

#### 【0007】

アミロイドタンパク質A (AA) 原線維の沈着を特徴とする続発性または反応性 (AA型) アミロイド症では、慢性炎症状態または感染状態が根底にあるか関連している。かかる疾患には、関節リウマチ、若年性慢性関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節症、ライター症候群、成人スティル病、ベーチェット症候群、およびクローン病などの炎症性疾患が含まれるが、これらに限定されない。AA沈着物は、癩病、結核、気管支拡張、褥瘡性潰瘍、慢性腎盂腎炎、骨髄炎、およびホイップル病などの慢性細菌感染の結果としても生成される。一定の悪性新生物によってもAA原線維アミロイド沈着物が生成し得る。これらには、ホジキンリンパ腫、腎癌、腸、肺、および尿生殖路の癌腫、基底細胞癌、および毛様細胞白血病などの容態が含まれる。AAアミロイド疾患はまた、家族性地中海熱などの遺伝性炎症性疾患に起因し得る。さらに、AAアミロイド疾患は、キャスルマン病などのリンパ球増殖性疾患に起因し得る。

#### 【0008】

AA原線維は、HDL粒子中に存在し、インターロイキン (IL) - 1およびIL - 6

10

20

30

40

50

ならびに腫瘍壊死因子などのサイトカインに応答して肝細胞内で合成される血清アミロイドAタンパク質(SSA)(循環アポリポタンパク質)のタンパク質分解的切断によって形成される、サイズは様々であるが、一般に約8000ダルトンであるペプチド断片(AAペプチドまたはタンパク質)から構成される。タンパク質分解的切断により、SSAタンパク質のN末端側の2/3の約76残基が病理学的に沈着する。ヒトでは、SSAの血漿濃度は、通常は約0.1mg/mlであるが、炎症性刺激に反応して1,000倍を超えて増加し得る。この過程の一部として、SSA分子はタンパク質分解を受け、N末端切断産物が重要臓器(肝臓、脾臓、腎臓、および副腎が含まれる)内にAA原線維として全身性に沈着する。沈着は、心臓および胃腸管にもよく見られる。

#### 【0009】

ALおよびAAアミロイド症の両方は、死亡率が著しく高い重篤な全身疾患である。アミロイド症と診断された患者の平均余命は過去2年間にわたって増加してはいるが、現在の処置は、アミロイド原線維を形成するタンパク質の利用能を低下させることに焦点が当てられている。したがって、可溶性の有毒凝集体および沈着したアミロイド原線維を特異的に標的にし、それにより、重要臓器の機能を維持および改善する治療が大いに必要とされている。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0010】

発明の簡単な要旨

本開示は、81~82位(Kabatナンバリング)にアミノ酸配列GDを有するミスフォールドした免疫グロブリン軽鎖タンパク質の沈着を伴うALアミロイド症の処置に関する。本開示のいくつかの態様では、ALアミロイド症の処置は、有効投薬量の抗体を患者に投与する工程を含む。本開示のいくつかの態様では、抗体はキメラ抗体である。本開示のいくつかの態様では、抗体はヒト化抗体である。本開示のいくつかの態様では、抗体は、抗体の抗原結合断片(Fab断片、Fab'断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、F(ab)<sub>2</sub>c断片、Dab、ナノボディ、またはFv断片など)である。

#### 【0011】

本開示のいくつかの態様では、抗体は、キメラまたはヒト化バージョンの抗体2A4(ATCC受入番号9662)(NEOD001など)である。2A4抗体のいくつかの形態は、配列番号1、2、および3に記載の3つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域ならびに配列番号4、5、および6に記載の3つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む。例えば、2A4抗体は、配列番号7、8、または9に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号10、11、または12に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含むことができる。2A4抗体のいくつかの形態は、配列番号13に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号14に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの態様では、2A4抗体軽鎖は、配列番号15または配列番号16に記載の核酸配列によってコードされ得る。いくつかの態様では、2A4抗体重鎖は、配列番号17または配列番号18に記載の核酸配列によってコードされ得る。

#### 【0012】

本開示はまた、ALアミロイド症を有する患者の処置のための上記の抗体などの抗体の使用に関する。本開示はまた、ALアミロイド症を有する患者の処置のための医薬の製造における上記の抗体などの抗体の使用に関する。本開示はまた、ALアミロイド症を有する患者の処置での使用のための上記の抗体などの抗体に関する。

#### 【0013】

本開示のいくつかの態様では、抗体は、抗体を含むだけでなく、ヒスチジン緩衝液、トレハロース、ポリソルベート20も含む医薬製剤として製剤化され、そして/または投与され/投与可能であり、特定のpH範囲内で製剤化され得る。本開示のいくつかの態様では、医薬製剤は、特定の時間間隔および投薬量で患者に静脈内または皮下に投与される/投与可能である。かかる時間間隔および投薬量を予め決定することができ、そして/また

10

20

30

40

50

は腎機能の測定可能な改善に基づいて調整することができる。例として、抗体は、約 0.5 mg/kg ~ 約 30 mg/kg の量にておよそ毎週からおよそ四半期毎までの頻度で患者に静脈内または皮下に投与され得る / 投与可能である。さらなる例として、抗体は、約 2.4 mg/kg の量にて 28 日毎に患者に静脈内に投与され得る / 投与可能である。

【0014】

本開示のいくつかの態様では、1 またはそれを超える薬剤が患者に投与されていてよく、同時に投与され / 投与可能であり、あるいは、その後投与され / 引き続いて投与可能である。例示的な薬剤も、治療レジメンの一部として投与され得る / 投与可能である。

【0015】

本明細書中の教示にしたがった処置方法および対応する使用により、ALアミロイド症に関連する 1 またはそれを超える臓器機能の低下を遅延、停止、または逆行させることができ、それにより、患者の生活の質を改善し、そして / または患者の寿命を延長することができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、NEOD001 および 2A4 が X<sub>1</sub>EDX<sub>2</sub> ペプチドおよび X<sub>1</sub>GDX<sub>2</sub> ペプチドに結合する能力を示す。表示のように ELISA プレートを表示のペプチドでコーティングし、ブロッキングし、NEOD001 または 2A4 のいずれかでアッセイした。洗浄後、適切なセリヨウワサビペルオキシダーゼ結合 (conjugated) 二次抗体を付与した。次いで、プレートを洗浄し、o-フェニレンジアミン (phenylenediamine) で発色させ、490 nm での吸光度を読み取った。

20

【0017】

【図2】図2は、NEOD001 および 2A4 が ALアミロイド症患者から得た可溶性および不溶性のアミロイド原線維の両方に結合する能力を示す。レーザー・キャプチャーマイクロダイセクション / 質量分析により、患者のアミロイド軽鎖がそれぞれ 81 位および 82 位 (Kabat ナンバリング) に -ED- および -GD- の両方のアミノ酸残基を含んでいると判断された。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細な説明

30

NEOD001 (配列番号 13 および 14) は、ALアミロイド症における疾患を引き起こす複数の形態のミスフォールドした軽鎖凝集体を特異的に標的にする治験モノクローナル抗体である。NEOD001 は可溶性の有毒凝集体を中和し、食作用による不溶性の沈着アミロイド原線維のクリアランスを誘導すると考えられた。NEOD001 は、マウス抗体 2A4 (ATCC 受入番号 9662) の相補性決定領域 (CDR) を共有する。かかる抗体は、ミスフォールディングおよび凝集の間に固有に露呈する および 軽鎖 (LC) タンパク質内の潜在性エピトープを特異的に認識し、X<sub>1</sub>EDX<sub>2</sub> コンセンサス配列 (式中、X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> は、80 位および 83 位に存在する種々のアミノ酸残基ならびに 81 位および 82 位 (免疫グロブリン軽鎖の Kabat ナンバリング) に存在するグルタミン酸 (E) 残基およびアスパラギン酸 (D) 残基を表す) を保有するタンパク質に結合することが示された。

40

【0019】

しかし、遺伝的変異性のために、ALアミロイド症を有する全ての患者が X<sub>1</sub>EDX<sub>2</sub> コンセンサス配列を含む潜在性エピトープを有するミスフォールドした軽鎖を産生するわけではない。したがって、本開示の以前には、当業者は、前述の抗体が患者の可溶性または沈着したアミロイドタンパク質に結合しないので、任意の前述の抗体でこれらの患者を処置しても効果がないと考えていたであろう。この考え方に反して、NEOD001 および 2A4 が軽鎖の 81 位 (Kabat ナンバリング) にグリシン残基を有するタンパク質 (すなわち、X<sub>1</sub>GDX<sub>2</sub> 配列を含むペプチドおよびタンパク質) にも結合することが予想外に発見された。

50

## 【 0 0 2 0 】

したがって、本発明は、81～82位（K a b a tナンバリング）にアミノ酸配列GDを有するミスフォールドした免疫グロブリン軽鎖タンパク質の沈着を伴うALアミロイド症を有するか、有するリスクのある患者を処置する方法を提供する。理論に拘束されることを望まないが、これらのミスフォールドした軽鎖タンパク質がX<sub>1</sub>GD X<sub>2</sub>コンセンサス配列を含む潜在性エピトープを含むと考えられる。かかるタンパク質の処置は、有効投薬量の抗体を患者に投与し、それにより、患者における1またはそれを超える臓器機能の欠陥を遅延、停止、または逆行させる、投与する工程を含む。当業者が認識するように、処置前および処置後の臓器機能を、当該分野で確立された種々の方法で評価することができる。

10

## 【 0 0 2 1 】

抗体はキメラ抗体であり得る。別の例示的な抗体はヒト化抗体である。抗体は、抗体の抗原結合断片（F a b断片、F a b '断片、F ( a b ' )<sub>2</sub>断片、F ( a b ) c断片、D a b、ナノボディ、またはF v断片など）であり得る。

## 【 0 0 2 2 】

本発明のいくつかの方法では、抗体は、抗体2A4（ATCC受入番号9662）の相補性決定領域を含むモノクローナル抗体（例えば、キメラ抗体またはヒト化抗体）である。いくつかの方法では、抗体はNEOD001である。2A4抗体のいくつかの形態は、配列番号1、2、および3に記載の3つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域ならびに配列番号4、5、および6に記載の3つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む。例えば、2A4抗体は、配列番号7、8、または9に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号10、11、または12に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含むことができる。2A4抗体のいくつかの形態は、配列番号13に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号14に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの態様では、2A4抗体軽鎖は、配列番号15または配列番号16に記載の核酸配列によってコードされ得る。いくつかの態様では、2A4抗体重鎖は、配列番号17または配列番号18に記載の核酸配列によってコードされ得る。

20

## 【 0 0 2 3 】

本発明のいくつかの方法は、一定の医薬製剤を含み、例えば、医薬製剤は、a) 約1 mg / mL ~ 約100 mg / mLの範囲内の濃度の抗体；b) 約20 mM ~ 約30 mMの範囲内の濃度のヒスチジン緩衝液；c) 約210 mM ~ 約250 mMの範囲内の濃度のトレハロース；およびd) 約0.005% ~ 約0.05重量%の範囲内の濃度のポリソルベート20を含み；前述の製剤は、約pH6 ~ 約pH7の範囲内のpHを特徴とする。いくつかの製剤では、a) 抗体は約50 mg / mLの濃度で存在し；b) ヒスチジン緩衝液は約25 mMの濃度で存在し；c) トレハロースは約230 mMの濃度で存在し；d) ポリソルベート20は約0.2 g / Lの濃度で存在し；pHは約6.5である。

30

## 【 0 0 2 4 】

本発明のいくつかの方法は、一定の投薬量および処置レジメンを含む。いくつかの方法では、投薬量は、約0.5 mg / kg ~ 約30 mg / kgであり、抗体を、およそ毎週からおよそ四半期毎までの頻度で静脈内または皮下に投与する。いくつかの方法では、投薬量は約24 mg / kgであり、抗体を28日毎に静脈内投与する。

40

## 【 0 0 2 5 】

抗体

## 【 0 0 2 6 】

用語「抗体」には、インタクトな抗体およびその抗原結合断片が含まれる。典型的には、断片は、断片が由来するインタクトな抗体と標的への特定の結合を競合する（個別の重鎖、軽鎖のF a b、F a b '、F ( a b ' )<sub>2</sub>、F ( a b ) c、D a b s、ナノボディ、およびF vが含まれる）。断片を、組換えDNA技術またはインタクトな免疫グロブリンの酵素的もしくは化学的な分離によって産生することができる。用語「抗体」には、二重特異性抗体および/またはヒト化抗体も含まれる。二重特異性または二機能性の抗体は、2つ

50

の異なる重鎖／軽鎖対および2つの異なる結合部位を有する人工ハイブリッド抗体である。

【0027】

用語「ヒト化免疫グロブリン」または「ヒト化抗体」は、少なくとも1つのヒト化免疫グロブリンまたは抗体鎖（すなわち、少なくとも1つのヒト化軽鎖または重鎖）を含む免疫グロブリンまたは抗体を指す。用語「ヒト化免疫グロブリン鎖」または「ヒト化抗体鎖」（すなわち、「ヒト化免疫グロブリン軽鎖」または「ヒト化免疫グロブリン重鎖」）は、実質的にヒト免疫グロブリンまたは抗体に由来する可変フレームワーク領域および実質的に非ヒト免疫グロブリンまたは抗体に由来する相補性決定領域（CDR）（例えば、少なくとも1つのCDR、好ましくは2つのCDR、より好ましくは3つのCDR）を含む可変領域を有し、定常領域（例えば、軽鎖の場合の少なくとも1つの定常領域またはその一部および重鎖の場合の好ましくは3つの定常領域）をさらに含む免疫グロブリンまたは抗体鎖（すなわち、それぞれ、軽鎖または重鎖）を指す。用語「ヒト化可変領域」（例えば、「ヒト化軽鎖可変領域」または「ヒト化重鎖可変領域」）は、実質的にヒト免疫グロブリンまたは抗体に由来する可変フレームワーク領域および実質的に非ヒト免疫グロブリンまたは抗体に由来する相補性決定領域（CDR）を含む可変領域を指す。

10

【0028】

句「実質的にヒト免疫グロブリンまたは抗体に由来する」または「実質的にヒト」は、比較のためにヒト免疫グロブリンまたは抗体のアミノ配列に対してアラインメントしたときに、例えば、保存的置換、コンセンサス配列置換、生殖系列置換、および逆変異などを生じるように、領域がヒトフレームワーク領域配列または定常領域配列と少なくとも80～90%、好ましくは90～95%、より好ましくは95～99%同一性を有する（すなわち、局所配列同一性を有する）ことを意味する。保存的置換、コンセンサス配列置換、生殖系列置換、および逆変異などの導入を、しばしば、ヒト化抗体または鎖の「最適化」と呼ぶ。句「実質的に非ヒト免疫グロブリンまたは抗体に由来する」または「実質的に非ヒト」は、非ヒト生物（例えば、非ヒト哺乳動物）の免疫グロブリンまたは抗体の配列と少なくとも80～95%、好ましくは90～95%、より好ましくは96%、97%、98%、または99%同一の免疫グロブリンまたは抗体の配列を有することを意味する。

20

【0029】

したがって、おそらくCDRを除いたヒト化免疫グロブリンもしくは抗体、またはヒト化免疫グロブリンもしくは抗体の鎖の全ての領域または残基は、1またはそれを超える未変性のヒト免疫グロブリン配列の対応する領域または残渣と実質的に同一である。用語「対応する領域」または「対応する残基」は、第1および第2の配列を比較のために最適にアラインメントしたときに、第1のアミノ酸配列またはヌクレオチド配列上の領域または残基と同一の（すなわち、等価な）位置を占める第2のアミノ酸配列またはヌクレオチド配列上の領域または残基を指す。

30

【0030】

種々の抗体が意図され、これらの抗体は本明細書中に開示の方法および対応する使用にしたがったALアミロイド症の処置および対応する使用に適切である。例えば、キメラバージョンの2A4抗体が適切である。ヒト化バージョンの2A4抗体も適切である。

【0031】

1つの適切な2A4抗体バージョンは、配列番号1、2、および3に記載の3つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域ならびに配列番号4、5、および6に記載の3つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む。別の適切な2A4抗体バージョンは、配列番号7、8、および9に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号10、11、または12に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。さらに別の適切な2A4抗体バージョンは、配列番号13に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号14に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。2A4抗体の抗原結合断片（Fab断片、Fab'断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、F(ab)<sub>2</sub>c断片、Dab、ナノボディ、またはFv断片など）も適切であり、意図される。

40

【0032】

50

## 医薬製剤

### 【0033】

本明細書中に開示のいくつかの方法および対応する使用では、抗体を、医薬製剤として投与することができる。例えば、抗体に加えて、例示的な医薬製剤は、ヒスチジン緩衝液、トレハロース、およびポリソルベート20を含む。いくつかの製剤では、抗体は、約1 mg/mL ~ 約100 mg/mLの範囲内の濃度で存在し；ヒスチジン緩衝液は、約20 mM ~ 約30 mMの範囲内の濃度で存在し；トレハロースは、約210 mM ~ 約250 mMの範囲内の濃度で存在し；ポリソルベート20は、約0.005% ~ 約0.05重量%の範囲内の濃度で存在し；pHは、約6 ~ 約7の範囲内である。

### 【0034】

いくつかの製剤では、抗体は、約5 mg/mL ~ 約100 mg/mLの範囲内の濃度で存在する。いくつかの製剤では、抗体は、約5 mg/mL ~ 約15 mg/mLの範囲内の濃度で存在する。いくつかの製剤では、抗体は、約25 mg/mL ~ 約75 mg/mLの範囲内の濃度で存在する。例えば、抗体は、約10 mg/mLの濃度で存在し得るか、約50 mg/mLの濃度で存在し得る。抗体は、滅菌液体投薬形態中に、約50 mg/バイアル ~ 約500 mg/バイアル、またはそれを超えて存在し得る。例えば、抗体は、滅菌液体投薬形態中に約100 mg/バイアルで存在し得る。

### 【0035】

ヒスチジン緩衝液は、いくつかの製剤では、約25 mMの濃度で存在し得る。いくつかの製剤では、ヒスチジン緩衝液は、L-ヒスチジンおよびL-ヒスチジンHCl一水和物を含む。例えば、いくつかの製剤では、L-ヒスチジンは、約16 mM ~ 約22 mMの範囲内の濃度で存在し、L-ヒスチジンHCl一水和物は、約4 mM ~ 約8 mMの範囲内の濃度で存在する。

### 【0036】

いくつかの製剤では、トレハロースは、約210 mM ~ 約250 mMの濃度（例えば、約230 mM）で存在する。いくつかの製剤では、異なる非還元糖（スクロース、マンニトール、またはソルビトールなど）を使用する。

### 【0037】

いくつかの製剤では、ポリソルベート20は、約0.005% ~ 約0.05重量%の範囲内の濃度（例えば、0.005%、0.01%、0.015%、0.02%、0.025%、0.03%、0.035%、0.04%、0.045%、または0.05%）で存在する。あるいは、いくつかの製剤では、ポリソルベート20は、約0.05 g/L、0.1 g/L、0.15 g/L、0.2 g/L、0.25 g/L、0.3 g/L、0.35 g/L、0.4 g/L、0.45 g/L、または0.5 g/Lの範囲内の濃度で存在する。いくつかの製剤は、ポリソルベート20を0.2 g/Lの濃度で含む。

### 【0038】

いくつかの製剤は、約pH6 ~ 7の範囲内のpH（例えば、pH6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、または7.0）を特徴とする。いくつかの製剤は、約pH6.5である。いくつかの製剤は、約300 mOsm/kgの重量オスモル濃度を特徴とする。いくつかの製剤には増量剤を含めることもできる。

### 【0039】

典型的には、製剤は、例えば、0.2 μmまたは0.22 μmのフィルターを使用した無菌濾過によって達成される無菌状態である。本明細書中に開示の製剤はまた、一般に、凍結融解の際に安定である。

### 【0040】

必要に応じて、本明細書中に開示の製剤は、糖、ポリオール、およびアミノ酸（例えば、アルギニン、リジン、およびメチオニン）などの他の賦形剤をさらに含み得る。

本発明はまた、界面活性剤、無機塩、さらなる糖、および/または他の賦形剤を実質的に含まない（すなわち、かかる化合物の約0.0005%未満、0.0003%未満、ま

10

20

30

40

50

たは0.0001%未満)製剤を提供する。

【0041】

例示的な製剤は、約50mg/mLの濃度で存在する抗体、約25mMの濃度で存在するヒスチジン緩衝液、約230mMの濃度で存在するトレハロース、約0.2g/Lの濃度で存在するポリソルベート20を含み、約pH6.5である。

【0042】

本明細書中に開示の製剤を、非経口(例えば、静脈内、筋肉内、皮下)投与に適切な投薬形態で提供することができる。特定の用途に応じて、製剤は、直腸、経皮、経鼻、腔、吸入剤、眼球、または他の投与に適切な投薬形態で選択的に提供され得る。医薬製剤は、典型的には、従来の薬務にしたがって調製される。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (19th ed.) ed. A. R. Gennaro, 1995, Mack Publishing Company, Easton, Pa. および Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, N. Y. を参照のこと。

10

【0043】

いくつかの方法では、医薬製剤を、約0.5mg/kg~約30mg/kgの範囲の抗体投薬量でおよそ毎週からおよそ四半期毎までの頻度で患者に静脈内または皮下に投与することができる。例えば、医薬製剤を、約24mg/kgの抗体投薬量で28日毎に患者に静脈内投与することができる。

20

【0044】

本明細書中に開示の方法および対応する使用は、凍結乾燥形態の抗体ならびに再構成および使用についての説明書を含む医薬品も利用することができる。例えば、代表的な医薬品は、(a)約100mg~500mgの粉末形態の抗体を含むバイアル; (b)抗体の再構成についての説明書; および(c)凍結乾燥された抗体が注射用蒸留水で10mLの抜き取り可能な体積に再構成されるように、注入のための再構成された抗体を調製するための説明書を含み得る。

【0045】

処置方法

30

【0046】

本明細書中に開示の方法および対応する使用は、81~82位(Kabatナンバリング)にアミノ酸配列GDを有するミスフォールドした免疫グロブリン軽鎖タンパク質の沈着を伴うALアミロイド症に罹患している患者の処置を意図する。かかる処置方法は、有効投薬量の抗体を患者に投与する工程を含む。

【0047】

本明細書中に開示のいくつかの処置方法は、患者に有効投薬量のキメラまたはヒト化バージョンの抗体2A4(ATCC受入番号9662)を患者に投与する工程を含む。2A4抗体は、配列番号1、2、および3に記載の3つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域ならびに配列番号4、5、および6に記載の3つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含み得る。いくつかの方法では、2A4抗体は、配列番号7、8、または9に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号10、11、または12に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。いくつかの方法では、2A4抗体は、配列番号13に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号14に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

40

【0048】

本明細書中で使用される場合、用語「処置する」および「処置」は、ALアミロイド症に関連する1またはそれを超える症状もしくは影響の緩和もしくは改善、ALアミロイド症の1またはそれを超える症状もしくは影響の発生の予防、抑制、もしくは遅延、ALアミロイド症の1またはそれを超える症状もしくは影響の重症度または頻度の低下、および/または本明細書中に記載の所望の転帰が増加することもしくは所望の転帰に向かう傾向

50

を指す。

【 0 0 4 9 】

本明細書中に開示の処置の所望の転帰は、患者プロフィールに応じて変動し、この転帰は当業者が容易に判断可能である。一般に、所望の転帰には、病的なアミロイド原線維の減少またはクリアランス、アミロイド凝集および/またはアミロイド原線維の沈着の減少もしくは阻害、ならびに病的なおよび/または凝集したアミロイド原線維に対する免疫応答の増加などの測定可能な指標が含まれる。所望の転帰には、アミロイド疾患に特異的な症状の回復も含まれる。例えば、ALアミロイド症処置の所望の転帰には、既知の症状（臓器機能不全、末梢性ニューロパシーおよび自律神経ニューロパシー、手根管症候群、巨舌症、拘束型心筋症、大関節の関節症、免疫悪液質、骨髄腫、ならびに潜在性悪液質が含まれる）の発生数または重症度の低下が含まれる。開示の治療の所望の転帰は、一般に、対照またはベースラインの測定値と比較して定量可能な尺度である。本明細書中で使用される場合、「改善する」、「増加する」、または「減少する」などの相対語は、対照（本明細書中に記載の処置の開始前の同一個体の測定値、または対照の個体もしくは群の測定値など）に対する値を示す。対照個体は、処置される個体とほぼ同一の年齢であるが（確実に処置個体と対照個体の病期を比較できるようにするため）、開示の抗体製剤を使用した処置を受けていない、処置される個体と同一のアミロイド疾患に罹患している個体である。この場合、開示の抗体製剤の効力を、無処置対照における測定可能な指標からの移行または逸脱する傾向によって評価する。あるいは、対照個体は、処置される個体とほぼ同年齢の健康な個体である。この場合、開示の抗体製剤の効力を、健康な対照における測定可能な指標からの移行または逸脱する傾向によって評価する。治療に対する応答の変化または改善は、一般に、統計的に有意であり、0.1またはそれ未満のp値によって記載され、0.05未満、0.01未満、0.005未満、または0.001未満を有意と見なし得る。

【 0 0 5 0 】

無症状の患者および症状のある患者の両方において、本開示の方法による処置を、基礎ALアミロイド疾患の診断前または診断後の任意の時期に開始することができる。処置は、典型的には、長期間にわたって複数回の投薬を必要とする。処置を、抗体のアッセイまたは経時的な放射性標識SAPシンチグラフィの使用によってモニタリングすることができる。応答が低下している場合、追加免疫の投薬が適応され得る。ALアミロイド症患者の治療に対する応答を、心臓マーカー（NT-proBNPおよび/またはトロポニンなど）、血清クレアチン、および/またはアルカリホスファターゼの評価；無血清軽鎖（SFLC）アッセイ、定量的免疫グロブリンアッセイ、生検、血清タンパク質電気泳動（SPEP）、尿中タンパク質電気泳動（UPEP）、血清、尿免疫固定電気泳動（IFE）、および/または器官画像化技術の実施によってモニタリングすることができる。例示的な完全奏効（CR）を、奏効基準（血清および尿のIFE陰性、通常の割当量、および/または骨髄中の形質細胞5%未満が含まれる）から判断することができる。例示的な最良部分奏効（VGPR）を、40mg/L未満のdFLCから判断することができる。例示的な部分奏効（PR）を、dFLCの50%以上減少から判断することができる。腎臓では、処置に対する奏効を、例えば、25%以上のeGFRの低下または0.5mg/dL以上の血清クレアチンの上昇のいずれかでない場合の24時間尿中タンパク質排泄の50%以上減少（例えば、0.5g/24時間超）から判断することができる。肝臓では、処置に対する奏効を、例えば、初期のアルカリホスファターゼ高値の50%以上の低下またはCTスキャンもしくはMRIにおける肝臓サイズの2cm以上の減少から判断することができる。心臓では、処置に対する奏効を、例えば、NT-proBNPのベースラインが650ng/L超の患者におけるNT-proBNPの30%超および300ng/L超の低下から判断することができる。腎臓では、処置に対する奏効を、例えば、非進行の腎疾患における蛋白尿の30%超の減少または0.5g/24時間未満への蛋白尿の減少から判断することができる。ニューロパシー反応者は、一般に、NIS-LLのベースラインからの2ポイント未満の増加を特徴とする。ニューロパシーの改善（例えば、

10

20

30

40

50

神経機能の改善)は、NIS - LLのベースラインからの減少から判断される。

【0051】

アミロイド症に関連する1またはそれを超える症状または影響の緩和または回復を、相互に独立して取り扱うことができる。用語「独立して」は、全ての症状もしくは影響または特定の症状もしくは影響(例えば、心機能、腎機能)を処置することなく1またはそれを超える症状または影響(例えば、末梢神経ニューロパシー)を処置するのに十分な投薬量で抗体または抗体製剤を投与することができることを意味する。

【0052】

一部の患者は、1またはそれを超える化学療法剤を用いた処置を以前に受けていたか、現在受けているか、その後を受けるであろう。一部の患者は、1またはそれを超える抗体を用いた処置を以前に受けていたか、現在受けているか、その後を受けるであろう。一部の患者は、併用療法を用いた処置を以前に受けていたか、現在受けているか、その後を受けるであろう。

10

【0053】

一部の患者は、自家移植を受けていたであろう。一部の患者は、処置の組み合わせを受けていてよい。一部の患者は、代替治療で以前に処置されていた場合に限り、本明細書中に開示の方法による処置を選択することができる。

【0054】

しかし、一部の患者について、1またはそれを超える化学療法剤、抗体、自家移植片、併用療法、またはその組み合わせを用いた処置が禁忌の場合がある。例えば、臨床医は、患者の腎機能に対して所望の効果を得るために必要な特定の処置または投薬レジメンの有害作用が任意の予想される利益を凌ぐことを予想するであろう。

20

【0055】

処置レジメン

【0056】

本明細書中に開示の方法による処置は、典型的には、患者に抗体を長期間にわたって複数回投与する必要がある。抗体を、例えば、医薬製剤として約10mg~約5000mgの投薬量範囲で(例えば、約10mg、約30mg、約100mg、約300mg、約1000mg、約2000mg、または約2500mgなど)患者に静脈内投与することができる。抗体を、約0.1mg/kg~約50mg/kgまたは約0.5mg/kg~約30mg/kgの患者の体重の投薬量範囲で静脈内投与することもできる。例えば、投薬量は、約0.5mg/kg体重、約1.0mg/kg、約1.5mg/kg、約2.0mg/kg、約4.0mg/kg、約5.0mg/kg、約8.0mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約16mg/kg、約20mg/kg、約24mg/kg、約25mg/kg、または約30mg/kg体重であり得る。患者に過度の安全上のリスク(例えば、グレード3以上:非血液学的毒性、グレード3以上:最大の制吐/制瀉療法によって制御されない嘔気、嘔吐、または下痢、グレード4:成長因子の補助のない状況での7日間超持続する好中球減少症、グレード3または4:38.5以上の発熱および/または全身性感染を伴う任意の持続期間の好中球減少症、または他のグレード4以上:血液学的毒性など)があると臨床医が合理的に考え得る臨床的に有意な事象が全く存在しない状況において、投薬量を臨床医の裁量で患者に対して個別に漸増することができる。

30

40

【0057】

抗体を通常は患者に複数回投与する。例示的な処置レジメンは、2週間毎に1回、1ヶ月に1回、または3~6ヶ月毎に1回の投与を必要とする。例えば、患者は、抗体(例えば、静脈内製剤として)を4週間毎に1回(例えば、28日毎に1回)を1サイクルとして受けることができる。投与頻度を、患者における抗体の薬物動態プロフィールに応じて調整することができる。例えば、抗体の半減期からすると、投与頻度は2週間が妥当であり得る。いくつかの方法では、異なる結合特異性を有する2またはそれを超える抗体を、同時に投与することができ、この場合、各抗体の投薬量は表示の範囲内にある。1回の投薬の間隔は、1週間、1ヶ月間、または1年間であり得る。間隔はまた、血中の抗体

50

レベルおよび他の臨床指標に応じて不規則であり得る。いくつかの方法では、投薬量は、約  $1 \sim 1000 \mu\text{g/mL}$  または約  $25 \sim 300 \mu\text{g/mL}$  の血漿抗体濃度を達成するように調整される。あるいは、抗体を、徐放製剤として投与することができ、この場合、投与頻度を減少させる必要がある。抗体を、所望の結果を得るために患者に少なくとも9ヶ月間、少なくとも12ヶ月間、またはより長い期間投与することができる。

【0058】

患者における抗体の半減期に応じて、投薬量および頻度は変動する。一般に、ヒト抗体の半減期が最長であり、ヒト化抗体、キメラ抗体、および非ヒト抗体がそれに続く。投薬量および投与頻度は、処置が予防的または治療的のいずれであるかどうかに応じて変動し得る。予防的適用では、長期間にわたって比較的低い頻度で比較的低い投薬量を投与する。一部の患者は、その後の生涯にわたって処置を継続する。治療的適用では、疾患の進行が減少または終結するまで、部分奏効または完全奏効が達成されるまで、および/または患者の疾患の症状が軽減または回復するまで、比較的小さい間隔の比較的高い投薬量が時折必要である。その後、患者に予防レジメンを施し得る。

10

【0059】

治療レジメンの期間は、処置される疾患、患者の年齢および状態、患者の疾患の病期およびタイプ、患者が処置に対してどのように応答するかなどに依存する。臨床医は、治療効果を綿密に観察し、必要に応じていくらか調整することができる。薬剤を組み合わせる場合、2またはそれを超える治療剤を、同時に投与するか任意の順序で順次投与する（すなわち、本明細書中に開示の抗体を、第2の治療剤の投与前に、第2の治療剤と同時に、または第2の治療剤の投与後に投与する）。例えば、第2の治療剤の投与前（例えば、1分前、5分前、15分前、30分前、45分前、1時間前、2時間前、4時間前、6時間前、12時間前、24時間前、48時間前、72時間前、96時間前、1週間前、2週間前、3週間前、4週間前、5週間前、6週間前、8週間前、または12週間前）、同時、または投与後（例えば、1分後、5分後、15分後、30分後、45分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、12時間後、24時間後、48時間後、72時間後、96時間後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後、5週間後、6週間後、8週間後、または12週間後）に第1の治療剤を投与することによって併用療法を行うことができる。

20

【0060】

併用療法の各構成要素の投薬量、頻度、および投与様式を、独立して制御することができる。例えば、一方の治療剤を1日3回経口投与することができる一方で、第2の治療剤を1日1回筋肉内投与することができる。併用療法を、休薬期間を含むオン・オフサイクルで行うことができる。1回の投与で両方の治療剤が送達されるように、化合物を混合するか、そうでなければ共に製剤化することもできる。この場合、各治療剤は、一般に、組成物の総重量の1～95重量%の量で存在する。あるいは、治療剤を、各投薬量で個別に製剤化することができる。処置のための治療剤の組み合わせを、医薬包装の構成要素として提供することができる。

30

【0061】

好ましくは、併用療法は、相乗的治療効果（すなわち、その個別の効果または治療結果（上記など）の和を超える効果）を導く。例えば、相乗的治療効果は、所与の組み合わせのうちの単一の薬剤によって導かれる治療効果の和の少なくとも約2倍、または少なくとも約5倍、または少なくとも約10倍、または少なくとも約20倍、または少なくとも約50倍、または少なくとも約100倍の効果であり得る。相乗的治療効果はまた、所与の組み合わせのうちの単一の薬剤によって導かれる治療効果の和と比較して少なくとも10%、または少なくとも20%、または少なくとも30%、または少なくとも40%、または少なくとも50%、または少なくとも60%、または少なくとも70%、または少なくとも80%、または少なくとも90%、または少なくとも100%またはそれを超える治療効果の増加として認められ得る。相乗効果はまた、治療剤を組み合わせる使用したときに治療剤の投与を減少させることが可能な効果である。

40

50

## 【実施例】

## 【0062】

以下の実施例は、本明細書中に開示の方法の態様を例示するために含めている。以下の実施例の一定の態様を、本明細書中に開示の実施に際して本発明の共同発明者により十分にうまくいくことが見出されたか、予期される技術および手順に関して記載している。本開示および当業者の一般的レベルを考慮すると、当業者は、以下の実施例が例示のみを意図すること、および本開示の範囲を逸脱することなく多数の変化、修正、および変更が可能であることを認識する。

## 【0063】

## 実施例 1

10

## 【0064】

## AL関連LC配列のバイオインフォマティクス解析

## 【0065】

ヒトのVKおよびVL生殖系列遺伝子レポトリ全体にわたる81位および82位の異なるアミノ酸の出現を、ImmunoGenetics (IMGT) データベース由来のLC配列へのKabataナンバリングシステムの適用およびLaserGene DNAソフトウェアのMegAlignツールを使用したアミノ酸配列アラインメントによって判定した。

## 【0066】

ALアミロイド症患者によく見られる遺伝子サブタイプおよび対立遺伝子の頻度を、ALBase (Boston University) および種々の刊行物中の公開されたLC配列のバイオインフォマティクス解析によって判定した。Kabataナンバリングシステムを適用し、IMGT/DomainGapAlignソフトウェアツールを、遺伝子サブタイプおよび対立遺伝子の識別のために使用した。

20

## 【0067】

このバイオインフォマティクス解析によって識別された81位および82位の優勢なアミノ酸配列は - ED - であり、これは解析した軽鎖の77.89%で識別された。 - GD - は、2番目に頻度の高い配列であるが、 - ED - よりは遥かに頻度が低く、解析した軽鎖の11.58%で識別された。 - MD - 、 - DD - 、 および - EA - も識別された。

## 【0068】

30

## 実施例 2

## 【0069】

$X_1EDX_2$  ペプチドおよび  $X_1GD X_2$  ペプチドに対するNEOD001および2A4の免疫反応性

## 【0070】

ELISAプレートを、アミノ酸配列HEDT (配列番号19)、AEDS (配列番号20)、またはHGDT (配列番号21) を有するペプチドでコーティングし、ブロッキングし、示すように、NEOD001 (配列番号13に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖および配列番号14に記載のアミノ酸配列を有する重鎖を有する抗体) または2A4 (ATCC受入番号9662) のいずれかを使用してアッセイした。洗浄後、適切なセイヨウワサビペルオキシダーゼ結合二次抗体を付与した。次いで、プレートを洗浄し、o-フェニレンジアミン (phenylenediamine) で発色させ、490nmでの吸光度を読み取った。

40

## 【0071】

図1に示すように、NEOD001および2A4の両方は、3つ全てのペプチドに結合する。したがって、これらの抗体は、免疫グロブリン軽鎖中に存在する  $X_1EDX_2$  アミノ酸配列および  $X_1GD X_2$  アミノ酸配列の両方に結合する。

## 【0072】

## 実施例 3

## 【0073】

50

NEOD001および2A4が結合したALアミロイド症組織試料の軽鎖サブタイプの決定

【0074】

19のAL患者由来の新鮮凍結試料を可溶性試料および不溶性試料に処理し、2A4結合を電気化学発光(ELISA)免疫アッセイで評価した。結果を図2に示す。引き続き、レーザーキャプターマイクロダイセクション質量分析(LCM-MS)を試料に対して行った。試料をコンゴレッドで染色してアミロイド沈着物の位置を特定し、沈着物をレーザーキャプターマイクロダイセクションによって切り出した。単離した沈着物を脱パラフィンし、可溶化した後にLCM-MSによって分析および配列決定した。エピトープ残基を、LCM-MSによって直接決定した。結果を表1に示す。

10

【0075】

表1 ALアミロイド症組織試料のLCM-MSおよび配列解析

【表1】

試料ID	LC遺伝子	エピトープ残基
AL-1	ND	未決定
AL-2	LV1-44	-ED-
AL-3	ND	未決定
AL-4	KV4-1	-ED-
AL-5	LV6-57	-ED-
AL-6	LV6-57	-ED-
AL-7	LV2-18	-ED-
AL-8	LV3-21	-GD-
AL-9	ND	未決定
AL-10	LV2-14	-ED-

20

【0076】

興味深いことに、軽鎖エピトープ中に-GD-を有すると判定された患者AL-8は、エピトープ中に-ED-を有すると判定された患者試料と比較して、腎臓試料の可溶性抽出物中のシグナルが有意に大きかった。

30

【0077】

本明細書中に引用したあらゆる特許、特許出願、および刊行物の開示は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【0078】

本発明は特定の実施形態を参照して開示されているが、本発明の真の意図および範囲を逸脱することなく、当業者が本発明の他の実施形態および変形形態を考案することができることが明らかである。添付の特許請求の範囲は、すべてのかかる実施形態および等価な変形形態を含む。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

40

(項目1)

81~82位(Kabatナンバリング)にアミノ酸配列GDを有するミスフォールドした免疫グロブリン軽鎖タンパク質の沈着を伴うALアミロイド症を有する患者を処置する方法であって、有効投薬量のキメラまたはヒト化バージョンの抗体2A4(ATCC受入番号9662)を前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目2)

前記抗体がヒト化バージョンの抗体2A4である、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記抗体が、配列番号1、2、および3に記載の3つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域ならびに配列番号4、5、および6に記載の3つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域

50

を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記抗体が、配列番号 7、8、または 9 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 10、11、または 12 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記抗体が、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 12 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記抗体が、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 14 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、項目 1 に記載の方法。

10

(項目 7)

前記抗体が、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、F(ab)<sub>2</sub>c、Dab、ナノボディ、または Fv 断片からなる群から選択される抗体の抗原結合断片である、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記有効投薬量の抗体を、

a) 約 1 mg/mL ~ 約 100 mg/mL の範囲内の濃度の前記抗体；

b) 約 2.0 mM ~ 約 3.0 mM の範囲内の濃度のヒスチジン緩衝液；

c) 約 2.10 mM ~ 約 2.50 mM の範囲内の濃度のトレハロース；および

d) 約 0.005% ~ 約 0.05 重量% の範囲内の濃度のポリソルベート 20；

20

を含む医薬製剤として投与し、

ここで、前記医薬製剤が、約 pH 6 ~ 約 pH 7 の範囲内の pH を特徴とする、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

a) 前記抗体が約 5.0 mg/mL の濃度で存在し；

b) 前記ヒスチジン緩衝液が約 2.5 mM の濃度で存在し；

c) 前記トレハロースが約 2.30 mM の濃度で存在し；

d) 前記ポリソルベート 20 が約 0.2 g/L の濃度で存在し；

ここで、前記 pH が約 6.5 である、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記有効投薬量が約 0.5 mg/kg ~ 約 30 mg/kg であり、前記抗体を、およそ毎週からおよそ四半期毎までの頻度で静脈内または皮下に投与する、項目 1 に記載の方法。

30

(項目 11)

前記有効投薬量が約 2.4 mg/kg であり、前記抗体を 28 日毎に静脈内投与する、項目 1 に記載の方法。

(項目 12)

前記処置期間が処置による利益を得るのに必要な期間である、項目 10 に記載の方法。

(項目 13)

前記処置期間が処置による利益を得るのに必要な期間である、項目 11 に記載の方法。

(項目 14)

81 ~ 82 位 (Kabatt ナンバリング) にアミノ酸配列 GD を有するミスフォールドした免疫グロブリン軽鎖タンパク質の沈着を伴う AL アミロイド症の処置のためのキメラまたはヒト化バージョンの抗体 2A4 (ATCC 受入番号 9662) の使用。

40

(項目 15)

前記抗体がヒト化バージョンの抗体 2A4 である、項目 14 に記載の使用。

(項目 16)

前記抗体が、配列番号 1、2、および 3 に記載の 3 つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域ならびに配列番号 4、5、および 6 に記載の 3 つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む、項目 14 に記載の使用。

(項目 17)

50

前記抗体が、配列番号 7、8、または 9 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 10、11、または 12 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 14 に記載の使用。

(項目 18)

前記抗体が、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 12 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 14 に記載の使用。

(項目 19)

前記抗体が、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 14 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、項目 14 に記載の使用。

(項目 20)

前記抗体が、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、F(ab)<sub>2</sub>c、Dab、ナノボディ、または Fv 断片からなる群から選択される抗体の抗原結合断片である、項目 14 に記載の使用。

(項目 21)

前記有効投薬量の抗体を、

a) 約 1 mg/mL ~ 約 100 mg/mL の範囲内の濃度の前記抗体；

b) 約 20 mM ~ 約 30 mM の範囲内の濃度のヒスチジン緩衝液；

c) 約 210 mM ~ 約 250 mM の範囲内の濃度のトレハロース；および

d) 約 0.005% ~ 約 0.05 重量% の範囲内の濃度のポリソルベート 20；

を含む医薬製剤として投与し、

ここで、前記医薬製剤が、約 pH 6 ~ 約 pH 7 の範囲内の pH を特徴とする、項目 14 に記載の使用。

(項目 22)

a) 前記抗体が約 50 mg/mL の濃度で存在し；

b) 前記ヒスチジン緩衝液が約 25 mM の濃度で存在し；

c) 前記トレハロースが約 230 mM の濃度で存在し；

d) 前記ポリソルベート 20 が約 0.2 g/L の濃度で存在し；

ここで、前記 pH が約 6.5 である、項目 21 に記載の使用。

(項目 23)

前記抗体を、約 0.5 mg/kg ~ 約 30 mg/kg の量でおよそ毎週からおよそ四半期毎までの頻度にて患者に静脈内または皮下に投与可能である、項目 14 に記載の使用。

(項目 24)

前記抗体を、約 2.4 mg/kg の量で 28 日毎に患者に静脈内投与可能である、項目 14 に記載の使用。

(項目 25)

前記抗体を、処置による利益を得るのに必要な期間投与可能である、項目 23 に記載の使用。

(項目 26)

前記抗体を、処置による利益を得るのに必要な期間投与可能である、項目 24 に記載の使用。

(項目 27)

81 ~ 82 位 (Kabata ナンバリング) にアミノ酸配列 GD を有するミスフォールドした免疫グロブリン軽鎖タンパク質の沈着を伴う AL アミロイド症の処置のための医薬の製造におけるキメラまたはヒト化バージョンの抗体 2A4 (ATCC 受入番号 9662) の使用。

(項目 28)

前記抗体がヒト化バージョンの抗体 2A4 である、項目 27 に記載の使用。

(項目 29)

前記抗体が、配列番号 1、2、および 3 に記載の 3 つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域ならびに配列番号 4、5、および 6 に記載の 3 つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む、項目 27 に記載の使用。

10

20

30

40

50

## (項目 3 0)

前記抗体が、配列番号 7、8、または 9 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 10、11、または 12 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 27 に記載の使用。

## (項目 3 1)

前記抗体が、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 12 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 27 に記載の使用。

## (項目 3 2)

前記抗体が、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 14 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、項目 27 に記載の使用。

10

## (項目 3 3)

前記抗体が、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、F(ab)<sub>2</sub>c、Dab、ナノボディ、または Fv 断片からなる群から選択される抗体の抗原結合断片である、項目 27 に記載の使用。

## (項目 3 4)

前記有効投薬量の抗体を、

- a) 約 1 mg / mL ~ 約 100 mg / mL の範囲内の濃度の前記抗体；
  - b) 約 20 mM ~ 約 30 mM の範囲内の濃度のヒスチジン緩衝液；
  - c) 約 2.10 mM ~ 約 2.50 mM の範囲内の濃度のトレハロース；および
  - d) 約 0.005 % ~ 約 0.05 重量 % の範囲内の濃度のポリソルベート 20；
- を含む医薬製剤として投与し、

20

ここで、前記医薬製剤が、約 pH 6 ~ 約 pH 7 の範囲内の pH を特徴とする、項目 27 に記載の使用。

## (項目 3 5)

- a) 前記抗体が約 50 mg / mL の濃度で存在し；
  - b) 前記ヒスチジン緩衝液が約 25 mM の濃度で存在し；
  - c) 前記トレハロースが約 230 mM の濃度で存在し；
  - d) 前記ポリソルベート 20 が約 0.2 g / L の濃度で存在し；
- ここで、前記 pH が約 6.5 である、項目 34 に記載の使用。

## (項目 3 6)

前記抗体を、約 0.5 mg / kg ~ 約 30 mg / kg の量でおおよそ毎週からおおよそ四半期毎までの頻度にて患者に静脈内または皮下に投与可能である、項目 27 に記載の使用。

30

## (項目 3 7)

前記抗体を、約 2.4 mg / kg の量で 28 日毎に患者に静脈内投与可能である、項目 27 に記載の使用。

## (項目 3 8)

前記抗体を、処置による利益を得るのに必要な期間投与可能である、項目 37 に記載の使用。

## (項目 3 9)

前記抗体を、処置による利益を得るのに必要な期間投与可能である、項目 36 に記載の使用。

40

## (項目 4 0)

81 ~ 82 位 (Kabab ナンバリング) にアミノ酸配列 GD を有するミスフォールドした免疫グロブリン軽鎖タンパク質の沈着を伴う AL アミロイド症の処置での使用のためのキメラまたはヒト化バージョンの抗体 2A4 (ATCC 受入番号 9662)。

## (項目 4 1)

前記抗体がヒト化バージョンの抗体 2A4 である、項目 40 に記載の使用のための抗体。

## (項目 4 2)

前記抗体が、配列番号 1、2、および 3 に記載の 3 つの相補性決定領域を含む軽鎖可変領域ならびに配列番号 4、5、および 6 に記載の 3 つの相補性決定領域を含む重鎖可変領域を含む、項目 40 に記載の使用のための抗体。

50

(項目 4 3)

前記抗体が、配列番号 7、8、または 9 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 10、11、または 12 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 4 0 に記載の使用のための抗体。

(項目 4 4)

前記抗体が、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 12 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 4 0 に記載の使用のための抗体。

(項目 4 5)

前記抗体が、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖および配列番号 14 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、項目 4 0 に記載の使用のための抗体。

10

(項目 4 6)

前記抗体が、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、F(ab)<sub>2</sub>c、Dab、ナノボディ、または Fv 断片からなる群から選択される抗体の抗原結合断片である、項目 4 0 に記載の使用のための抗体。

(項目 4 7)

前記有効投薬量の抗体を、

a) 約 1 mg / mL ~ 約 100 mg / mL の範囲内の濃度の前記抗体；

b) 約 2.0 mM ~ 約 3.0 mM の範囲内の濃度のヒスチジン緩衝液；

c) 約 2.10 mM ~ 約 2.50 mM の範囲内の濃度のトレハロース；および

d) 約 0.005% ~ 約 0.05 重量% の範囲内の濃度のポリソルベート 20；

20

を含む医薬製剤として投与し、

ここで、前記医薬製剤が、約 pH 6 ~ 約 pH 7 の範囲内の pH を特徴とする、項目 4 0 に記載の使用のための抗体。

(項目 4 8)

a) 前記抗体が約 5.0 mg / mL の濃度で存在し；

b) 前記ヒスチジン緩衝液が約 2.5 mM の濃度で存在し；

c) 前記トレハロースが約 2.30 mM の濃度で存在し；

d) 前記ポリソルベート 20 が約 0.2 g / L の濃度で存在し；

ここで、前記 pH が約 6.5 である、項目 4 7 に記載の使用のための抗体。

(項目 4 9)

前記抗体を、約 0.5 mg / kg ~ 約 30 mg / kg の量でおよそ毎週からおよそ四半期毎までの頻度にて患者に静脈内または皮下に投与可能である、項目 4 0 に記載の使用のための抗体。

30

(項目 5 0)

前記抗体を、約 2.4 mg / kg の量で 28 日毎に患者に静脈内投与可能である、項目 4 0 に記載の使用のための抗体。

(項目 5 1)

前記抗体を、処置による利益を得るのに必要な期間投与可能である、項目 4 9 に記載の使用のための抗体。

(項目 5 2)

前記抗体を、処置による利益を得るのに必要な期間投与可能である、項目 5 0 に記載の使用のための抗体。

40

【 図面 】

【 図 1 】

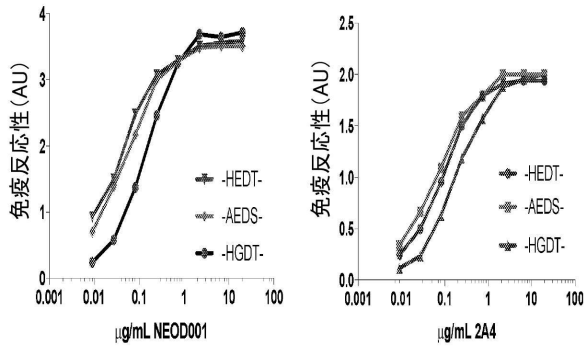


FIG. 1

【 図 2 】

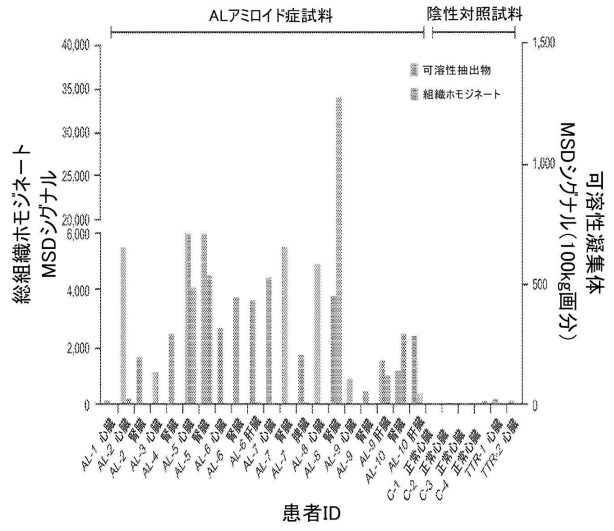


FIG. 2

【 配列表 】

0007217287000001.app

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 0 5

C 0 7 K 16/46 Z N A

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ニジャール, タルロチャン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 6 3, オリンダ, アイアンパーク コート 7 1 2

(72)発明者 ドラン, フィリップ ジェイ. ザ サード

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, エッジウォーター ブール  
バード 6 2 2 ナンバー 3 0 3

(72)発明者 バーバー, ロビン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 9 8, ウォールナット クリーク, ノルマンディー レ  
ーン 2 5 0

審査官 春日 淳一

## (56)参考文献

特表 2 0 1 4 - 5 3 0 9 1 7 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 8 / 0 0 5 9 6 7 ( W O , A 1 )

特表 2 0 1 1 - 5 1 0 9 1 3 ( J P , A )

Amyloid, 2016年, Vol.23, No.3, p.168-177

PLoS ONE, 2012年, Vol.7, No.12, p.e52686

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )