

【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23年8月25日 (2011.8.25)

【公表番号】特表2010-533181 (P2010-533181A)

【公表日】平成22年10月21日 (2010.10.21)

【年通号数】公開・登録公報2010-042

【出願番号】特願2010-516053 (P2010-516053)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 9/72 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 M 13/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 9/12

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 11/06

A 6 1 M 13/00

【手続補正書】

【提出日】平成23年7月8日 (2011.7.8)

【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】

T N F 活性が有害である疾患に罹患している対象を治療する医薬を調製するための T N F 阻害剤の使用であって、前記医薬が対象への T N F 阻害剤の肺送達による使用に適している、使用。

【請求項 2】

対象における肺疾患を治療する医薬を調製するための T N F 阻害剤の使用であって、前記医薬が対象の肺への T N F 阻害剤の局所送達に適している、使用。

【請求項 3】

対象における T N F 阻害剤の全身循環を達成する医薬を調製するための T N F 阻害剤の使用であって、前記医薬が、T N F 阻害剤が対象の末梢肺領域に到達するよう吸入を介する使用に適している、使用。

【請求項 4】

吸入に適切な組成物中で T N F 阻害剤が処方される、請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 5】

組成物が、吸入可能粉末、噴射剤含有エアロゾル及び噴射剤不含吸入溶液からなる群から選択される、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

吸入可能粉末がドライパウダー吸入器 (D P I) を介して対象に投与される、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

噴射剤含有エアロゾルが定量吸入器 (M D I) を介して対象に投与される、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 8】

噴射剤不含吸入溶液がネブライザーを介して対象に投与される、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 9】

T N F 阻害剤に対して約 4 日以下の T_{max} を達成することをさらに含む、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 10】

約 0.3 の P / C 比が達成されるように、T N F 阻害剤が対象の中枢肺領域に分布する、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 11】

約 1.3 の P / C 比が達成されるように、T N F 阻害剤が対象の末梢肺領域に分布する、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 12】

T N F 阻害剤の少なくとも約 2.3 mg / L の最大血清濃度 (C_{max}) が達成される、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 13】

T N F 阻害剤の少なくとも約 4.2 mg / L の C_{max} が達成される、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 14】

T N F 阻害剤の少なくとも約 5 mg / L の C_{max} が達成される、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 15】

約 4 日以下の T_{max} 、少なくとも約 0.99 % の絶対的バイオアベイラビリティ (F %) 及び少なくとも約 2.3 mg / L の C_{max} からなる群から選択される少なくとも 1 つの薬物動態特性が T N F 阻害剤の投与後に達成される、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 16】

T N F 阻害剤の投与後に約 2 ~ 約 4 日の T_{max} が達成される、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

T N F 阻害剤の投与後に約 2.3 ~ 約 5.9 mg / L の C_{max} が達成される、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 18】

対象がヒトである、請求項 1 ~ 17 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 19】

対象が、TNF 活性が有害である疾患に罹患している、請求項 2 ~ 17 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 20】

TNF 活性が有害である疾患が、自己免疫疾患、脊椎関節症、腸管疾患、皮膚疾患及び肺疾患からなる群から選択される、請求項 1 又は 19 に記載の使用。

【請求項 21】

自己免疫疾患が関節リウマチ又は若年性関節リウマチである、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

脊椎関節症が強直性脊椎炎又は乾癬性関節炎である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 23】

腸管疾患がクローン病である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 24】

皮膚疾患が乾癬である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 25】

肺疾患が慢性閉塞性肺疾患又は喘息である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 26】

TNF 阻害剤が TNF 抗体又はその抗原結合部分又は融合タンパク質である、請求項 1 ~ 25 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 27】

融合タンパク質がエタネルセプトである、請求項 26 に記載の使用。

【請求項 28】

TNF 抗体又はその抗原結合部分が、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 26 に記載の使用。

【請求項 29】

TNF 抗体又はその抗原結合部分が、ヒト化抗体、キメラ抗体、ヒト抗体及び多価抗体からなる群から選択される抗体である、請求項 26 に記載の使用。

【請求項 30】

ヒト TNF 抗体又はその抗原結合部分が、以下からなる群：

a) 1×10^{-8} M 以下の K_d 及び $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒト TNF から解離し（両方とも、表面プラズモン共鳴により測定される）、 1×10^{-7} M 以下の IC_{50} で標準インビトロ L929 アッセイにおいてヒト TNF 細胞毒性を中和する、ヒト TNF 抗体又はその抗原結合部分；

b) 下記の特性：

i) 表面プラズモン共鳴により測定される場合に $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒト TNF から解離すること、

ii) 配列番号 3 のアミノ酸配列又は位置 1、4、5、7 もしくは 8 で 1 個でのアラニン置換により又は位置 1、3、4、6、7、8 及び / 又は 9 での 1 ~ 5 個の保守的アミノ酸置換により配列番号 3 から修飾されたアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 ドメインを有すること、及び

iii) 配列番号 4 のアミノ酸配列又は位置 2、3、4、5、6、8、9、10 もしくは 11 での 1 個のアラニン置換により又は位置 2、3、4、5、6、8、9、10、11 及び / 又は 12 での 1 ~ 5 個の保守的アミノ酸置換により配列番号 4 から修飾されたアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3 ドメインを有すること

を有する、ヒト TNF 抗体又はその抗原結合部分；

c) 配列番号 3 のアミノ酸配列又は位置 1、4、5、7 もしくは 8 での 1 個のアラニン置換により配列番号 3 から修飾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もしくは11での1個のアラニン置換により配列番号4から修飾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、ヒトTNF抗体又はその抗原結合部分；及び

d) 配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（LCVR）及び配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（HCVR）を含む、ヒトTNF抗体又はその抗原結合部分、

から選択される、請求項29に記載の使用。

【請求項31】

肺疾患が喘息又は慢性閉塞性肺疾患（COPD）である、請求項2に記載の使用。

【請求項32】

ヒトTNF抗体又はその抗原結合部分が、以下からなる群：

a) 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（両方とも、表面プラズモン共鳴により測定される）、 1×10^{-7} M以下のIC $_{50}$ で標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF細胞毒性を中和する、ヒトTNF抗体又はその抗原結合部分；

b) 下記の特性：

i) 表面プラズモン共鳴により測定される場合に 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNFから解離すること、

ii) 配列番号3のアミノ酸配列又は位置1、4、5、7もしくは8で1個でのアラニン置換により又は位置1、3、4、6、7、8及び/又は9での1～5個の保守的アミノ酸置換により配列番号3から修飾されたアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3ドメインを有すること、及び

iii) 配列番号4のアミノ酸配列又は位置2、3、4、5、6、8、9、10もしくは11での1個のアラニン置換により又は位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及び/又は12での1～5個の保守的アミノ酸置換により配列番号4から修飾されたアミノ酸配列を含む重鎖CDR3ドメインを有すること

を有する、ヒトTNF抗体又はその抗原結合部分；

c) 配列番号3のアミノ酸配列又は位置1、4、5、7もしくは8での1個のアラニン置換により配列番号3から修飾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もしくは11での1個のアラニン置換により配列番号4から修飾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、ヒトTNF抗体又はその抗原結合部分；及び

d) 配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（LCVR）及び配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（HCVR）を含む、ヒトTNF抗体又はその抗原結合部分、

から選択される、請求項31に記載の使用。

【請求項33】

医薬組成物が、対象による吸入に適切であり、吸入可能粉末又はドライパウダー組成物、噴射剤含有エアロゾル及び噴射剤不含吸入溶液又は懸濁液からなる群から選択される、TNF抗体及び医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

【請求項34】

TNF活性が有害である疾患に罹患している対象を治療するための医薬組成物であって、対象へのTNF阻害剤の肺送達による使用に適している、医薬組成物。

【請求項35】

対象におけるTNF阻害剤の全身循環を達成するための医薬組成物であって、TNF阻害剤が対象の末梢肺領域に到達するよう吸入を介する使用に適している、医薬組成物。

【請求項36】

対象における肺疾患を治療するための医薬組成物であって、対象の肺へのTNF 阻害剤の局所送達に適している、医薬組成物。

【請求項 37】

医薬的に許容可能な担体がラクトース粉末又はグルコース粉末を含む、請求項 33～36 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

TNF 抗体又はその抗原結合部分が、ヒト化抗体、キメラ抗体、ヒト抗体及び多価抗体からなる群から選択される抗体である、請求項 33～37 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

TNF 抗体又はその抗原結合部分が、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 33～37 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

ヒト抗TNF 抗体又はその抗原結合部分が、 1×10^{-8} M以下の K_d で及び $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数で、ヒトTNF から解離し（両方とも表面プラズモン共鳴により測定される）、 1×10^{-7} M以下の IC_{50} で標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF 細胞毒性を中和する、請求項 38に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

ヒトTNF 抗体又はその抗原結合部分が、次の特性：

a) 表面プラズモン共鳴により測定される場合に $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離すること；

b) 配列番号3のアミノ酸配列又は位置1、4、5、7もしくは8での1個のアラニン置換により又は位置1、3、4、6、7、8及び/又は9での1～5個の保守的アミノ酸置換により配列番号3から修飾されたアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3ドメインを有すること；

c) 配列番号4のアミノ酸配列又は位置2、3、4、5、6、8、9、10もしくは11での1個のアラニン置換により又は位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及び/又は12での1～5個の保守的アミノ酸置換により配列番号4から修飾されたアミノ酸配列を含む重鎖CDR3ドメインを有すること、

を有する、請求項 38に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

ヒトTNF 抗体又はその抗原結合部分が、配列番号3のアミノ酸配列又は位置1、4、5、7もしくは8での1個のアラニン置換により配列番号3から修飾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もしくは11での1個のアラニン置換により配列番号4から修飾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 38に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

ヒトTNF 抗体又はその抗原結合部分が、配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)及び配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)を含む、請求項 38に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

TNF 抗体又はその抗原結合部分の少なくとも約40 mgを含む、請求項 40～43の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

TNF 抗体又はその抗原結合部分約40～160 mgを含む、請求項 40～43の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 46】

TNF 阻害剤を含む吸入可能粉末又はドライパウダー組成物を含む容器と、吸入を介して吸入可能粉末又はドライパウダー組成物を対象に導入するための手段と、

を含む、対象へのTNF 阻害剤の肺投与のためのドライパウダー吸入器(DPI)装置。

【請求項47】

DPI装置が、単回投与又は複数回投与吸入器の何れかである、請求項46に記載のDPI装置。

【請求項48】

DPI装置が前計量型(pre-metered)又は装置計量型(device-metered)の何れかである、請求項46に記載のDPI装置。

【請求項49】

TNF 阻害剤を含むエアロゾル及び噴射剤を含む加圧キャニスターと、吸入を介して対象にエアロゾルを導入するための手段と、を含む、対象へのTNF 阻害剤の肺投与のための定量吸入器(MDI)装置。

【請求項50】

TNF 阻害剤を含む噴射剤不含吸入溶液又は懸濁液を含み、対象へのTNF 阻害剤の肺投与のためのネブライザー装置と共に使用するための容器。

【請求項51】

TNF 阻害剤がTNF 抗体又はその抗原結合部分又は融合タンパク質である、請求項46～50の何れか1項に記載の装置又は容器。

【請求項52】

融合タンパク質がエタネルセプトである、請求項51に記載の装置又は容器。

【請求項53】

TNF 抗体又はその抗原結合部分が、ヒト化抗体、キメラ抗体、ヒト抗体及び多価抗体からなる群から選択される抗体である、請求項51に記載の装置又は容器。

【請求項54】

TNF 抗体又はその抗原結合部分が、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53に記載の装置又は容器。

【請求項55】

ヒトTNF 抗体又はその抗原結合部分が、 1×10^{-8} M以下の K_d で及び $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数で、ヒトTNF から解離し(両方とも表面プラズモン共鳴により測定される)、 1×10^{-7} M以下の IC_{50} で標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF 細胞毒性を中和する、請求項53に記載の装置又は容器。

【請求項56】

ヒトTNF 抗体又はその抗原結合部分が、次の特性：

a) 表面プラズモン共鳴により測定される場合に $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離すること；

b) 配列番号3のアミノ酸配列又は位置1、4、5、7もしくは8での1個のアラニン置換により又は位置1、3、4、6、7、8及び/又は9での1～5個の保守的アミノ酸置換により配列番号3から修飾されたアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3ドメインを有すること；

c) 配列番号4のアミノ酸配列又は位置2、3、4、5、6、8、9、10もしくは11での1個のアラニン置換により又は位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及び/又は12での1～5個の保守的アミノ酸置換により配列番号4から修飾されたアミノ酸配列を含む重鎖CDR3ドメインを有すること、

を有する、請求項53に記載の装置又は容器。

【請求項57】

ヒトTNF 抗体又はその抗原結合部分が、配列番号3のアミノ酸配列又は位置1、4、5、7もしくは8での1個のアラニン置換により配列番号3から修飾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もしくは11での1個のアラニン置換により配列番号4から修飾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（H C V R）を含む、請求項 5 3 に記載の装置又は容器。

【請求項 5 8】

ヒト T N F 抗体又はその抗原結合部分が、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（L C V R）及び配列番号 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（H C V R）を含む、請求項 5 3 に記載の装置又は容器。

【請求項 5 9】

T N F 抗体又はその抗原結合部分少なくとも約 4 0 m g を含む、請求項 5 4 ～ 5 8 の何れか 1 項に記載の装置又は容器。

【請求項 6 0】

T N F 抗体又はその抗原結合部分約 4 0 ～ 1 6 0 m g を含む、請求項 5 4 ～ 5 8 の何れか 1 項に記載の装置又は容器。