

【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】令和 1 年 8 月 29 日 (2019.8.29)

【公開番号】特開 2016-128441 (P2016-128441A)

【公開日】平成 28 年 7 月 14 日 (2016.7.14)

【年通号数】公開・登録公報 2016-042

【出願番号】特願 2016-1684 (P2016-1684)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2018.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/68	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395		D
C 1 2 Q	1/68		A
C 0 7 K	16/28		
A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	29/00	1 0 1	
A 6 1 P	19/02		
A 6 1 P	19/08		
A 6 1 P	31/00		
A 6 1 P	17/06		
A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	43/00	1 0 5	
A 6 1 P	21/00		
A 6 1 P	19/06		
A 6 1 P	31/04		
A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P	35/00		
A 6 1 K	39/395		N
G 0 1 N	33/68		
G 0 1 N	33/50		P
C 1 2 N	15/00	Z N A A	
C 1 2 P	21/08		

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月22日(2019.7.22)

【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】

5mgから150mgの間の初期用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が、MAdCAM発現の増大に関連した状態に罹りやすいかまたはそれと診断された患者に投与されるように用いられることを特徴とする、MAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分を含む、前記患者を処置するための医薬。

【請求項2】

後続の用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が、初期用量とほぼ同じかまたはそれ未満の量で投与され、前記後続の用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が、初期用量の投与から約1週間後から約12週間後の間に提供されるように用いられることを特徴とする、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

初期用量または後続の用量のいずれかまたは両方のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が、下限が、5mg、6mg、7mg、7.5mg、8mg、9mg、10mg、12mg、15mg、20mg、22.5mg、25mg、30mg、35mg、45mg、50mg、55mg、65mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mgからなる群から選択され、上限が、22.5mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg未満、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg未満、および150mgからなる群から選択される範囲で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1または2に記載の医薬。

【請求項4】

22.5mgから75mgの間の初期用量および1つまたは複数の後続の用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が患者に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1または2に記載の医薬。

【請求項5】

後続の用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が、初期用量の投与から約4週間後に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項2から4のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項6】

後続の用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が、初期用量の投与から約8週間後に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項2から4のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項7】

初期用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分の投与から約12週間後における観察される臨床的寛解率が、MAYOスコアを使用して判定される場合、少なくとも約3%であることを特徴とする、請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項8】

初期用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分の投与から約1

2週間後における臨床的奏効率が、少なくとも約28%であることを特徴とする、請求項1から7のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項9】

初期用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分の投与から約12週間後における粘膜治癒率が、少なくとも約10%であることを特徴とする、請求項1から8のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項10】

患者が、TNFアンタゴニストまたはTNF阻害剤を服用していないことを特徴とする、請求項1から9のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項11】

約50mgの初期用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が患者に投与され、その後、初期用量とほぼ同じ量での1つまたは複数の後続の用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が約4週間毎に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項12】

約100mgの初期用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が投与され、およびその後、初期用量とほぼ同じ量での1つまたは複数の後続の用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が約8週間毎に患者に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1から11のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項13】

MAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が、配列番号11に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号12に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号13に示されるアミノ酸配列を有するCDR3を含む軽鎖可変領域、ならびに配列番号14に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号15に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号16に示されるアミノ酸配列を有するCDR3を含む重鎖可変領域を含むことを特徴とする、請求項1から12のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項14】

MAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が、配列番号3に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域、および配列番号4に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含むことを特徴とする、請求項1から13のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項15】

MAdCAM発現の増大と関連する状態が、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)、過敏性腸症候群(IBS)、過敏性腸疾患(IBD)、関節リウマチ、反応性関節炎、骨関節炎、感染性関節炎、乾癬性関節炎、多発性関節炎、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、若年性反応性関節炎、若年性乾癬性関節炎、疼痛、線維症、線維筋痛症候群、強直性脊椎炎、未分化脊椎関節症、若年発症の脊椎関節炎、乾癬、痛風、キャスルマン病、敗血症、I型糖尿病、II型糖尿病、多発性骨髄腫、および腎細胞癌からなる群から選択されることを特徴とする、請求項1から14のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項16】

潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)、過敏性腸症候群(IBS)または過敏性腸疾患(IBD)の処置のための、請求項1から15のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項17】

対照と比較した場合のバイオマーカーのレベルの変化が、状態における有益な治療応答の予測となるように、初期用量の、および/または後続の用量のMAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分の患者への投与の前および後に、

(a) 前記患者から単離された生体試料中のバイオマーカーのレベルを測定するステップであって、前記バイオマーカーが、(i) 糞便カルプロテクチン、sMAdCAM、hsCRP、AR、CHI3L1、CXCL1、CXCL11、CXCL13、CXCL9、Dkk-1、EGF、EN-RAGE、EPO、FGF-21、GH、IL-17C、

IL - 6、IL - 7、IL - 8、MIP - 1アルファ、MMP - 1、MMP - 10、MMP - 12、MMP - 3、NT - pro - BNP、OSM、PTPN22、PTX3、REG - 4、RETN、TNFRSF4、TRANCE、およびVEGF - Aからなる群から選択されるバイオマーカーの任意の1種もしくは組合せ；(ii)CCR9；(iii)循環 4 7 + 細胞；または(iv)上記の任意の組合せである、ステップと；

(b) 前記レベルを対照と比較するステップと
を伴うように用いられることを特徴とする、請求項1から16のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項18】

請求項1から17のいずれか一項に記載の医薬の調製における、MAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分の使用。

【請求項19】

MAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分を投与した後の潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)、過敏性腸症候群(IBS)または過敏性腸疾患(IBD)に罹患している患者における有益な応答の存在または非存在を予測するための方法であって、

(a) 前記患者から単離した生体試料中のバイオマーカーのレベルを測定するステップであって、前記バイオマーカーが、(i)糞便カルプロテクチン、sMAdCAM、hsCRP、AR、CHI3L1、CXCL1、CXCL11、CXCL13、CXCL9、Dkk - 1、EGF、EN - RAGE、EPO、FGF - 21、GH、IL - 17C、IL - 6、IL - 7、IL - 8、MIP - 1アルファ、MMP - 1、MMP - 10、MMP - 12、MMP - 3、NT - pro - BNP、OSM、PTPN22、PTX3、REG - 4、RETN、TNFRSF4、TRANCE、およびVEGF - Aからなる群から選択されるバイオマーカーの任意の1種もしくは組合せ；(ii)CCR9；(iii)循環 4 7 + 細胞；または(iv)上記の任意の組合せである、ステップと；

(b) 前記レベルを対照と比較するステップと
を含み、対照と比較した場合のバイオマーカーのレベルの変化が、前記患者における有益な応答の予測となる、方法。

【請求項20】

MAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分を用いた処置から利益を得ると予想される潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)、過敏性腸症候群(IBS)または過敏性腸疾患(IBD)に罹患している患者を同定するための方法であって、

(a) 前記患者から単離した生体試料中のバイオマーカーのレベルを測定するステップであって、前記バイオマーカーが、(i)糞便カルプロテクチン、sMAdCAM、hsCRP、AR、CHI3L1、CXCL1、CXCL11、CXCL13、CXCL9、Dkk - 1、EGF、EN - RAGE、EPO、FGF - 21、GH、IL - 17C、IL - 6、IL - 7、IL - 8、MIP - 1アルファ、MMP - 1、MMP - 10、MMP - 12、MMP - 3、NT - pro - BNP、OSM、PTPN22、PTX3、REG - 4、RETN、TNFRSF4、TRANCE、およびVEGF - Aからなる群から選択されるバイオマーカーの任意の1種もしくは組合せ；(ii)CCR9；(iii)循環 4 7 + 細胞；または(iv)上記の任意の組合せである、ステップと；

(b) 前記レベルを対照と比較するステップであって、対照と比較した場合のバイオマーカーのレベルの変化が、前記患者がMAdCAMアンタゴニスト抗体を用いた処置から利益を得ると予想されることを予測する、ステップと；

(c) MAdCAMアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分を用いた処置のために前記患者を選択するステップと
を含む、方法。

【請求項21】

前記バイオマーカーが、(i)糞便カルプロテクチン、sMAdCAM、もしくはhsCRP；(ii)CCR9；(iii)循環 4 7 + 細胞；または(iv)上記の任意

の組合せである、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記生体試料が、M A d C A M アンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が投与されてから少なくとも約 4 週間後に単離され、任意選択で、M A d C A M アンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分が投与されてから約 4 週間～約 12 週間後に単離される、請求項 19 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記患者が、r s 1 1 1 7 1 7 3 9 においてリスク対立遺伝子 (C) をさらに含む、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の医薬または請求項 19 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

M A d C A M アンタゴニスト抗体またはその抗原結合性部分を用いた処置から利益を得ると予想される潰瘍性大腸炎 (U C)、クローン病 (C D)、過敏性腸症候群 (I B S) または過敏性腸疾患 (I B D) に罹患している患者を同定するための方法であって、

(a) 前記患者からのゲノム DNA を含む生体試料をアッセイするステップと；

(b) 前記ゲノム DNA から S N P r s 1 1 1 7 1 7 3 9 配列を得るステップとを含み、r s 1 1 1 7 1 7 3 9 におけるリスク対立遺伝子 (C) の存在が、前記患者が M A d C A M アンタゴニスト抗体を用いた処置から利益を得ると予想されることの予測となる、方法。

【請求項 25】

(a) 生体試料中のバイオマーカーの存在を検出するため、またはバイオマーカーのレベルを測定するための検出剤であって、前記バイオマーカーが、(i) 糞便カルプロテクチン、s M A d C A M、h s C R P、A R、C H I 3 L 1、C X C L 1、C X C L 1 1、C X C L 1 3、C X C L 9、D k k - 1、E G F、E N - R A G E、E P O、F G F - 2 1、G H、I L - 1 7 C、I L - 6、I L - 7、I L - 8、M I P - 1 アルファ、M M P - 1、M M P - 1 0、M M P - 1 2、M M P - 3、N T - p r o - B N P、O S M、P T P N 2 2、P T X 3、R E G - 4、R E T N、T N F R S F 4、T R A N C E、および V E G F - A からなる群から選択されるバイオマーカーの任意の 1 種もしくは組合せ；(i i) C C R 9；(i i i) 循環 4 7 + 細胞；(i v) r s 1 1 1 7 1 7 3 9 リスク対立遺伝子；または(v) 上記の任意の組合せである、検出剤と；

(b) 前記検出剤を使用するための指示書とを含むキット。