(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)特許出願公表番号

特表2014-530209

(P2014-530209A)

(43)公表日　平成26年11月17日(2014.11.17)

(51) Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	D	4B063
C07K 16/30	(2006.01)	C07K	16/30	ZNA	4C085
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4H045
A61P 19/00	(2006.01)	A61P	19/00		
A61P 35/02	(2006.01)	A61K	39/395	N	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 32 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2014-532391 (P2014-532391)

(86)(22)出願日　平成24年9月27日(2012.9.27)

(85)翻訳文提出日　平成26年5月21日(2014.5.21)

(86)国際出願番号　PCT/EP2012/069132

(87)国際公開番号　WO2013/045580

(87)国際公開日　平成25年4月4日(2013.4.4)

(31)優先権主張番号　1116774.9

(32)優先日　平成23年9月29日(2011.9.29)

(33)優先権主張国　英国(GB)

(71)出願人　506209743
バイオインヴェント　インターナショナル　アーベー
スウェーデン国　ルンド　７０　エス－２２３　ソルヴェガタン　４１

(74)代理人　100108453
弁理士　村山　靖彦

(74)代理人　100064908
弁理士　志賀　正武

(74)代理人　100089037
弁理士　渡邊　隆

(74)代理人　100110364
弁理士　実広　信哉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】多発性骨髄腫関連障害を処置するための抗ＩＣＡＭ－１抗体

(57)【要約】

本発明は、多発性骨髄腫関連障害を処置するための、ICAM-1に対する結合特異性を有する抗体もしくはその抗原結合フラグメント、またはICAM-1に対する結合特異性を有する前記抗体もしくは抗原結合フラグメントの変異体、融合体または誘導体の使用に関する。本発明はまた、前記抗体、フラグメント、その変異体、融合体および誘導体を投与する方法に関する。

Figure 1

Patient characteristics										BI-AB epitope	
Pat no	Age (yrs)	Sex	Ig	M comp (g/L)	Skel. destr (n)	MM cells (%)	ISS	T (n)	Diagnosis	Expression level	Positive MM cells (%)
1	61	M	IgA	7	2	24	-	0	AL	++	97
2	64	F	-	-	n/a	6	-	0	AL	+++	100
3	61	F	IgA	42	n/a	80	-	4	PCL	+++	76
4	75	M	IgG	18	>10	8	-	4	PCL	+	77
5	52	M	IgG	1	1	5	-	1	PC	++	93
6	60	F	IgG	4	1	2	-	1	PC	+++	100

【特許請求の範囲】
【請求項１】
多発性骨髄腫関連障害の処置に使用するための、
ICAM-1に対する結合特異性を有する抗体もしくはその抗原結合フラグメント、
またはICAM-1に対する結合特異性を有する、前記抗体もしくは抗原結合フラグメントの変異体、融合体または誘導体、または前記変異体もしくはその誘導体の融合体であって、
処置が、有効量の抗体、抗原結合フラグメント、その変異体、融合体または誘導体を、それを必要とする患者に投与して多発性骨髄腫関連障害を処置するステップを含む、抗体、抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体、または前記変異体もしくはその誘導体の融合体。
【請求項２】
多発性骨髄腫関連障害を処置するための医薬品の製造における、
ICAM-1に対する結合特異性を有する抗体もしくはその抗原結合フラグメント、
またはICAM-1に対する結合特異性を有する、抗体もしくは抗原結合フラグメントの変異体、融合体または誘導体、または前記変異体もしくはその誘導体の融合体の使用であって、
処置が、有効量の抗体、抗原結合フラグメント、その変異体、融合体または誘導体を、それを必要とする患者に投与して多発性骨髄腫関連障害を処置するステップを含む、使用。
【請求項３】
有効量の
ICAM-1に対する結合特異性を有する抗体もしくはその抗原結合フラグメント、
またはICAM-1に対する結合特異性を有する、抗体もしくは抗原結合フラグメントの変異体、融合体または誘導体、または前記変異体もしくはその誘導体の融合体を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、患者の多発性骨髄腫関連障害を処置する方法であって、
抗体、抗原結合フラグメント、その変異体、融合体または誘導体の量が多発性骨髄腫関連障害を処置するのに有効である方法。
【請求項４】
多発性骨髄腫関連障害を有する患者が加えて多発性骨髄腫を有さない、請求項1から3に記載の抗体、使用または方法。
【請求項５】
多発性骨髄腫関連障害が、形質細胞腫(PC)、形質細胞白血病(PCL)、軽鎖アミロイドーシス(AL)を含む群から選択される、請求項1から4に記載の抗体、使用または方法。
【請求項６】
抗体、抗原結合フラグメント、その変異体、融合体または誘導体の有効量が約0.1μg～1gの間の抗体(例えば、約0.02mg/ml～5mg/mlの間)、抗原結合フラグメント、その変異体、融合体または誘導体である、請求項1から5のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。
【請求項７】
ICAM-1が形質細胞の表面上に局在している、請求項1から6のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。
【請求項８】
抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体が、細胞の表面上に局在するICAM-1に特異的に結合するならびにこの細胞の増殖を阻害および/または防止することができる、請求項1から7のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。
【請求項９】
抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体が、細胞の表面上に局在するICAM-1に特異的に結合し、この細胞のアポトーシスを誘発することができる、請求項1から8のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。
【請求項１０】

抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体が、細胞の表面上に局在するICAM-1に特異的に結合し、この細胞に対する抗体依存性細胞障害を誘発することができる、請求項1から9のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。

【請求項１１】

抗体または抗原結合フラグメントが多発性骨髄腫関連障害の処置において有効性を有する、請求項1から10のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。

【請求項１２】

多発性骨髄腫関連障害が形質細胞腫(PC)である、請求項11に記載の抗体、使用または方法。

【請求項１３】

多発性骨髄腫関連障害が形質細胞白血病(PCL)である、請求項11に記載の抗体、使用または方法。

【請求項１４】

多発性骨髄腫関連障害が軽鎖アミロイドーシス(AL)である、請求項11に記載の抗体、使用または方法。

【請求項１５】

抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体が、完全抗体を含むまたはからなる、請求項1から14のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。

【請求項１６】

抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体が、Fvフラグメント、Fabフラグメント、Fab様フラグメントからなる群から選択される抗原結合フラグメントを含むまたはからなる、請求項1から15のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。

【請求項１７】

Fvフラグメントが単鎖Fvフラグメントまたはジスルフィド結合Fvフラグメントである、請求項16に記載の抗体、使用または方法。

【請求項１８】

Fab様フラグメントがFab'フラグメントまたは$F(ab)_2$フラグメントである、請求項17に記載の抗体、使用または方法。

【請求項１９】

抗体が組換え抗体である、請求項1から18のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。

【請求項２０】

抗体がモノクローナル抗体である、請求項1から19のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。

【請求項２１】

抗体またはその抗原結合フラグメントがヒト抗体またはヒト化抗体である、請求項1から20のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。

【請求項２２】

抗体またはその抗原結合フラグメントが以下のアミノ酸配列:

FSNAWMSWVRQAPG[配列番号1];および/または

AFIWYDGSNKYYADSVKGR[配列番号2];および/または

ARYSGWYFDY[配列番号3];および/または

CTGSSSNIGAGYDVH[配列番号4];および/または

DNNNRPS[配列番号5];および/または

CQSYDSSLSAWL[配列番号6]。

の1つまたは複数を含む、請求項1から21のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。

【請求項２３】

抗体、フラグメント、変異体、融合体または誘導体の重鎖可変領域が以下のCDR:

FSNAWMSWVRQAPG[配列番号1];および
AFIWYDGSNKYYADSVKGR[配列番号2];および
ARYSGWYFDY[配列番号3]。
を含む、請求項22に記載の抗体、使用または方法。
【請求項２４】
　抗体、フラグメント、変異体、融合体または誘導体の重鎖可変領域が配列番号7のアミノ酸配列を含む、請求項23に記載の抗体、使用または方法。
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSGWYFDYWGQGTLVTVSS[配列番号7]
【請求項２５】
　抗体、フラグメント、変異体、融合体または誘導体の軽鎖可変領域が以下のCDR:
CTGSSSNIGAGYDVH[配列番号4];および
DNNNRPS[配列番号5];および
CQSYDSSLSAWL[配列番号6]。
を含む、請求項22に記載の抗体、使用または方法。
【請求項２６】
　抗体、フラグメント、変異体、融合体または誘導体の軽鎖可変領域が配列番号8のアミノ酸配列を含む、請求項25に記載の抗体、使用または方法。
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSSLSAWLFGGGTKLTVLG[配列番号8]
【請求項２７】
　抗体または抗原結合フラグメント、変異体、融合体または誘導体が、請求項23または24に定義する重鎖可変領域および請求項25または26に定義する軽鎖可変領域を含む、請求項1から26のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。
【請求項２８】
　抗体または抗原結合フラグメント、変異体、融合体または誘導体が、請求項24に定義する重鎖可変領域および請求項26に定義する軽鎖可変領域を含む、請求項1から27のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。
【請求項２９】
　抗体または抗原結合フラグメント、変異体、融合体または誘導体が、請求項27または請求項28に定義する抗体とICAM-1への結合について競合することができる、請求項1から28のいずれか一項に記載の抗体、使用または方法。
【請求項３０】
　明細書を参照して本明細書に実質的に記載される、多発性骨髄腫関連障害を処置するのに使用するための抗体またはその抗原結合フラグメント。
【請求項３１】
　明細書を説明して本明細書に実質的に記載される、抗体またはその抗原結合フラグメントの使用。
【請求項３２】
　本明細書に実質的に記載される、個体の多発性骨髄腫関連障害を処置する方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
　本発明は、多発性骨髄腫関連障害を処置するための、ICAM-1に対する結合特異性を有する抗体もしくはその抗原結合フラグメント、またはICAM-1に対する結合特異性を有する、前記抗体もしくは抗原結合フラグメントの変異体、融合体または誘導体の使用に関する。本発明はまた、前記抗体、フラグメント、その変異体、融合体および誘導体を投与する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】

多発性骨髄腫(骨髄腫またはMMとも呼ばれる)は、B細胞の悪性腫瘍であり、全血液系悪性腫瘍の10%～20%を占める。現在では、この疾患は診断時中央年齢が65～70歳であり、40歳未満で診断される患者は極めて少ない難病である。米国では、19920例の新たな症例の多発性骨髄腫および10000を超える死亡例が2008年において骨髄腫関連であると予想される(アメリカがん協会、2008)。この疾患は、わずかに男性優勢であり、アフリカ系アメリカ人でより頻繁に見られ、アジア系集団ではあまり一般的に見られない(Kyle & Rajkumar、Blood. 2008年3月15日;111(6):2962～72. Review)。

【０００３】

いくつかの障害が多発性骨髄腫と関連する(その臨床症状ならびにその分子および生理学的基礎の点で)ことが知られているが、多発性骨髄腫から識別することができる別個の障害である。例えば、多発性骨髄腫のように、多くのこのような関連障害は、クローン性形質細胞障害から生じるまたはこれを特徴とし、このような障害を患っている患者は多発性骨髄腫で生じることが知られている1つまたは複数の症状を示し得る。そのため、このような関連障害は、多発性骨髄腫から独立して生じ得る、または多発性骨髄腫と同時に存在し得る(および多発性骨髄腫の発症の前または後のいずれかに発症し得る)。したがって、患者は、多発性骨髄腫と同時にまたは多発性骨髄腫と独立してこのような多発性骨髄腫関連障害を発症し得る。

【０００４】

3種のこのような多発性骨髄腫関連障害は、形質細胞腫(PC);形質細胞白血病(PCL);および軽鎖アミロイドーシス(AL)である。多発性骨髄腫に実際に有効な処置法は現在存在せず、結果としていかなる現在の多発性骨髄腫処置法も、PC、PCLおよびALなどの多発性骨髄腫関連障害を有効に処置しない。実際、多発性骨髄腫関連障害の現在の処置法は、(例えば、鎮痛剤を使用して)障害の症状のみを処置することに頼っており、多発性骨髄腫関連障害自体を処置しない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【特許文献１】WO2007/068485

【特許文献２】US5,643,872

【特許文献３】US6,008,058

【特許文献４】US4,816,567

【特許文献５】WO98/32845

【特許文献６】WO2007/112110

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Kyle & Rajkumar、Blood. 2008年3月15日;111(6):2962～72. Review

【非特許文献２】Hideshimaら、Nat Rev Cancer. 2007. 7(8):585～598

【非特許文献３】Rajkumar (2011) American Journal of Hematology 86:57～65

【非特許文献４】「Myelom utredning och behandling, nationella riktlinjer, diagnosgruppen for plasmacellssjukdomar」(「Myeloma Diagnosis and Treatment、National Guidelines and Diagnosis Group for Plasma Cell Disorders」)、2010年2月28日スウェーデンで公開、2011年2月28日改訂

【非特許文献５】National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. V.1.2008、National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2005/2006

【非特許文献６】MerliniおよびBelotti、2003、NEJM、349:583～596

【非特許文献７】Comenzo、Blood. 2009. 114、3147～3157

【非特許文献８】AlbarracinおよびFonseca (2011) Blood Reviews 25: 107～112

【非特許文献９】「Multiple myeloma with extramedullary disease」、Oriol A. (2011) Adv. Ther.、Suppl. 7:1～6

【非特許文献１０】Molecular Cloning: a Laboratory Manual、第3版、Sambrook & Russell、2001、Cold Spring Harbor Laboratory Press
【非特許文献１１】Thompsonら、1994、Nucl. Acid Res. 22:4673～4680
【非特許文献１２】Meziereら(1997) J. Immunol. 159、3230～3237
【非特許文献１３】Veberら、1978、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75: 2636
【非特許文献１４】Thursellら、1983、Biochem. Biophys. Res. Comm. 111: 166
【非特許文献１５】D.H.Richら、Protease Inhibitors、BarrettおよびSelveson編、Elsevier (1986)
【非特許文献１６】Harlow & Lane、「Antinodies: A Laboratory Manual」、Cold Spring Harbor Laboratory Press、New York
【非特許文献１７】Antibodies: A Laboratory Manual、Harlow & Lane (1988、CSHL、NY、ISBN 0-8769-314-2)
【非特許文献１８】Rosetteら、Carcinogenesis 26、943～950 (2005)
【非特許文献１９】Ghoら、Cancer Res 59、5128～5132 (1999)
【非特許文献２０】Ghoら、Cancer Res 61、4253～4257 (2001)
【非特許文献２１】Chirathawornら、J Immunol 168、5530～5537 (2002)
【非特許文献２２】Bergら、J Immunol 155、1694～1702 (1995)
【非特許文献２３】Martz、Hum Immunol 18、3～37 (1987)
【非特許文献２４】Poudrier & Owens、J. Exp. Med. 179、1417～1427 (1994)
【非特許文献２５】Sunら、J Cancer Res Clin Oncol 125、28～34 (1999)
【非特許文献２６】Springer、Cell 76、301～314 (1994)
【非特許文献２７】Siuら、J Immunol 143、3813～3820 (1989)
【非特許文献２８】Dangら、J Immunol 144、4082～4091 (1990)
【非特許文献２９】Damleら、J Immunol 151、2368～2379 (1993)
【非特許文献３０】Laneら、J Immunol 147、4103～4108 (1991)
【非特許文献３１】Ybarrondoら、J Exp Med 179、359～363 (1994)
【非特許文献３２】Reillyら、J Immunol 155、529～532 (1995)
【非特許文献３３】Kimら、J Immunother (1997) 30、727～739 (2007)
【非特許文献３４】Smallshawら、J Immunother 27、419～424 (2004)
【非特許文献３５】Colemanら、J Immunother 29、489～498 (2006)
【非特許文献３６】Kawanoら、Br Haematol 79、583～588 (1991)
【非特許文献３７】Springer、Cell 76、301～314 (1994)
【非特許文献３８】Roebuck. & Finnegan、J Leukoc Biol、66、876～888 (1999)
【非特許文献３９】Morrisonら、(1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81、6851～6855
【非特許文献４０】Betterら、(1988) Science 240、1041
【非特許文献４１】Skerraら、(1988) Science 240、1038
【非特許文献４２】Birdら(1988) Science 242、423
【非特許文献４３】Hustonら(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85、5879
【非特許文献４４】Wardら(1989) Nature 341、544
【非特許文献４５】Winter & Milstein (1991) Nature 349、293～299
【非特許文献４６】Orlandiら、1989. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:3833～3837
【非特許文献４７】Winterら、1991、Nature 349: 293～299
【非特許文献４８】Kohlerら、1975. Nature 256: 4950497
【非特許文献４９】Kozborら、1985. J. Immunol. Methods 81: 31～42
【非特許文献５０】Coteら、1983. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 2026～2030
【非特許文献５１】Coleら、1984. Mol. Cell. Biol. 62: 109～120
【非特許文献５２】「Monoclonal Antibodies: A manual of techniques」、H Zola (CRC Press、1988)
【非特許文献５３】「Monoclonal Hybridoma Anribodies: Techniques and Applications」、J G R Hurrell (CRC Press、1982)

【非特許文献５４】Jonesら、1986. Nature 321: 522～525
【非特許文献５５】Riechmannら、1988、Nature 332: 323～329
【非特許文献５６】Presta、1992、Curr. Op. Struct. Biol. 2: 593～596
【非特許文献５７】Reichmannら、1968. Nature 332: 323～327
【非特許文献５８】Verhoeyenら、1988、Science 239: 1534～1536l
【非特許文献５９】Hoogenboom & Winter、1991、J. Mol. Biol. 227: 381
【非特許文献６０】Marksら、1991、J. Mol. Biol. 222: 581
【非特許文献６１】Coleら、1985、In: Monoclonal antibodies and Cancer Therapy、Alan R. Liss、77頁
【非特許文献６２】Boernerら、1991. J. Immunol. 147: 86～95
【非特許文献６３】Soderlindら、2000、Nat Biotechnol 18: 852～6

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本発明は、多発性骨髄腫関連障害を処置する手段を提供する。

【０００８】

第1の態様では、本発明は、多発性骨髄腫関連障害の処置に使用するための、ICAM-1に対する結合特異性を有する抗体もしくはその抗原結合フラグメント、またはICAM-1に対する結合特異性を有する前記抗体もしくは抗原結合フラグメントの変異体、融合体または誘導体、または前記変異体もしくはその誘導体の融合体であって、前記処置が、有効量の前記抗体、抗原結合フラグメント、その変異体、融合体または誘導体を、それを必要とする患者に投与して多発性骨髄腫関連障害を処置するステップを含む、抗体、抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体、または前記変異体もしくはその誘導体の融合体を提供する。

【０００９】

第2の態様では、本発明は、多発性骨髄腫関連障害を処置するための医薬品の製造における、ICAM-1に対する結合特異性を有する抗体もしくはその抗原結合フラグメント、またはICAM-1に対する結合特異性を有する、前記抗体もしくは抗原結合フラグメントの変異体、融合体または誘導体、または前記変異体もしくはその誘導体の融合体の使用であって、前記処置は、有効量の前記抗体、抗原結合フラグメント、その変異体、融合体または誘導体を、それを必要とする患者に投与して多発性骨髄腫関連障害を処置するステップを含む、使用を提供する。

【００１０】

第3の態様では、本発明は、有効量のICAM-1に対する結合特異性を有する抗体もしくはその抗原結合フラグメント、またはICAM-1に対する結合特異性を有する、前記抗体もしくは抗原結合フラグメントの変異体、融合体または誘導体、または前記変異体もしくはその誘導体の融合体を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、患者の多発性骨髄腫関連障害を処置する方法であって、前記抗体、抗原結合フラグメント、その変異体、融合体または誘導体の量は多発性骨髄腫関連障害を処置するのに有効である方法を提供する。

【００１１】

ICAM-1は、悪性および非悪性細胞で高度に発現し、通常は二量体として細胞表面上に存在する。ICAM-1は、骨髄間質との細胞接着に関与していると考えられており、悪性細胞では、薬剤耐性の発達、血管新生および免疫監視機構の回避に関連すると考えられている。

【００１２】

WO2007/068485は、細胞表面上のICAM-1に結合し、(例えば、ADCCまたはアポトーシスの誘発により)細胞死を誘発することができる抗体に関する。

【００１３】

付随する実施例で論じるように、ここで、本発明者らは驚くべきことに、多発性骨髄腫関連疾患を有する患者に存在する形質細胞がICAM-1を発現していることを発見した。この

予期しない発見が、ICAM-1に対する結合特異性を有する抗体またはその抗原結合フラグメントを使用して患者の多発性骨髄腫関連障害を処置することを含む本発明につながった。

【００１４】

当業者により認識されるように、抗体による処置は、がん性細胞を標的化し、周囲組織を損傷しないその能力のために毒性が低いという治療上の利点を提供することができる。耐容性は、ナチュラルキラー(NK)細胞媒介細胞死などの生理学的機構を利用する、または腫瘍細胞の壊死よりもむしろアポトーシスを直接誘発する、免疫グロブリンの動的作用を反映し得る。

【００１５】

非がん性(すなわち、健康な)形質細胞もICAM-1を発現するので、この分子を標的化することにより、個体の非がん性形質細胞の数も減少するであろう。このような細胞はナイーブB細胞から再度産生され、成熟および分化して破壊された任意の健康な形質細胞に置き換わる。逆に、多発性骨髄腫を処置するために使用される他の多くの手法(リツキシマブなど)は、全ての$CD20^+$細胞を死滅させるので、個体の健康な形質細胞を再生するのに必要なナイーブB細胞の死滅をもたらす。

【００１６】

したがって、本発明は、副作用が最小な処置を提供するので、多発性骨髄腫関連障害の個体を処置するための実用的な方法を提供する。

【００１７】

「多発性骨髄腫関連障害」によって、本発明者らは、その臨床症状ならびに分子および生理学的基礎の点で多発性骨髄腫に関連するが、多発性骨髄腫とは異なり、多発性骨髄腫から識別することができる障害を含ませる。例えば、多発性骨髄腫関連障害は、クローン性形質細胞障害から生じたまたはこれを特徴としたものかもしれず、このような障害を患っている患者は、多発性骨髄腫で生じることが知られている1つまたは複数の症状を示し得る。多発性骨髄腫関連障害は、多発性骨髄腫から独立して生じ得る、または多発性骨髄腫と同時に存在し得る(および多発性骨髄腫の発症の前または後のいずれかに発症し得る)。したがって、患者は、多発性骨髄腫と同時にまたは多発性骨髄腫と独立してこのような多発性骨髄腫関連障害を発症し得る。

【００１８】

医学および腫瘍学の分野の当業者に周知であるように、多発性骨髄腫は、形質転換形質細胞に由来する悪性、クローン性疾患である。この疾患に特有の特徴は、悪性細胞がIgG-もしくはIgA型(まれにIgDもしくはIgE)または軽鎖(κもしくはλ)のみのいずれかの形態あるいは両方のモノクローナル免疫グロブリン(Ig)を分泌することである。しかしながら、モノクローナル免疫グロブリン(血液または尿中)の所見は必須ではなく、わずかな割合の症例で、骨髄腫は「非分泌性」に分類される。

【００１９】

近年、多発性骨髄腫の病因および分子機構の理解が相当進行している。遺伝子学的研究により、この疾患と関連する、予後関連性を通常もたらす膨大な数の異なる染色体変化の発生が明らかになった。手短に言えば、これらの染色体転座は、通常免疫グロブリン(Ig)H座(14q32.3)を含み、種々の形質転換遺伝子をIgエンハンサーにより促進されるセグメントに並置し、発現調節不全および潜在的に悪性の形質転換をもたらす(Hideshimaら、Nat Rev Cancer. 2007. 7(8):585～598)。

【００２０】

MMについての診断基準は、以下の基準の3つを満たすことを含む(Rajkumar (2011) American Journal of Hematology 86:57～65):

- 少なくとも10%のクローン性骨髄形質細胞
- 真性非分泌性多発性骨髄腫の患者以外での血清および/または尿中モノクローナルタンパク質の存在
- 根底にある形質細胞障害に帰することができる終末器官損傷の証拠(高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病変)。

【００２１】
一実施形態では、多発性骨髄腫関連障害を有する患者は、加えて多発性骨髄腫を有さない。
【００２２】
好ましくは、本発明は、多発性骨髄腫関連障害が形質細胞腫(PC);形質細胞白血病(PCL);軽鎖アミロイドーシス(AL)を含むまたはからなる群から選択される、使用および方法を提供する。
【００２３】
一実施形態では、形質細胞腫(PC);形質細胞白血病(PCL);軽鎖アミロイドーシス(AL)を含むまたはからなる群から選択される1種または複数の多発性骨髄腫関連障害を有する患者、ならびにこの障害を有する患者は加えて多発性骨髄腫を有さない。
【００２４】
したがって、好ましい実施形態では、形質細胞腫を有する患者は、加えて多発性骨髄腫を有さない。別の好ましい実施形態では、形質細胞白血病を有する患者は、加えて多発性骨髄腫を有さない。別の好ましい実施形態では、軽鎖アミロイドーシスを有する患者は、加えて多発性骨髄腫を有さない。
【００２５】
当業者に周知であるように、形質細胞腫(例えば、孤立性形質細胞腫(SP))は、骨または髄外軟組織のいずれかにおけるモノクローナル形質細胞増殖を特徴とするが、有意な骨髄形質細胞浸潤の証拠はない症候性障害である。骨孤立性形質細胞腫は、骨格、最も一般的には脊椎の任意の部分を含む独特の病変を特徴とし、最も一般的には多発性骨髄腫または追加の孤立性もしくは多数の形質細胞腫に発達する(WHO、2008)。SPは、一般的に放射線療法(好ましくは)または外科的切除(まれに)のいずれかにより処置される。
【００２６】
形質細胞腫についての診断基準は、以下の基準の4つを満たすことを含む(Rajkumar (2011) American Journal of Hematology 86:57～65):
- 生検により、クローン性形質細胞の証拠を有する骨または軟組織の孤立性病変が証明される
- クローン性形質細胞の証拠がない正常な骨髄
- 脊椎および骨盤の正常な骨格検査ならびにMRI(原発孤立性巣を除く)
- リンパ腫-形質細胞増殖性障害に帰することができる高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病変(CRAB)などの終末器官損傷の非存在。
【００２７】
形質細胞腫患者はまた、典型的には血清および/または尿中にM成分を示さない。しかしながら、少量のM成分(30g/l未満)が時々生じることがある(「Myelom utredning och behandling, nationella riktlinjer, diagnosgruppen for plasmacellssjukdomar」(「Myeloma Diagnosis and Treatment、National Guidelines and Diagnosis Group for Plasma Cell Disorders」)、2010年2月28日スウェーデンで公開、2011年2月28日改訂、Svensk Forening for Hematologi(Swedish Society of Hematology, www.sfhem.se)から入手可能、例えば、2011年9月のものとして、www.sfhem.se/content/download/3182/52091/file/Myelom%20riktlinjer%20version%2020100228.pdfで入手可能)。
【００２８】
M成分は、1本または複数の抗体鎖(重鎖もしくは軽鎖または両方など)を含むタンパク質であり、形質細胞により産生および分泌される。個体中のM成分の存在を検出する方法は、当業者に周知であり、血清および/もしくは尿電気泳動または免疫固定法(immune fixation)(あるいは関連する免疫化学的方法)を含む。M成分を検出する代表的な方法は、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. V.1.2008、National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2005/2006に記載されている。
【００２９】

当業者に周知であるように、形質細胞白血病(PCL)は珍しいが、さらに末梢血中を循環する高レベルの形質細胞を特徴とする侵攻性形質細胞新生物である。PCLは、デノボで(「原発性PCL」と呼ばれる)または多発性骨髄腫の続発性白血病性形質転換(「続発性PCL」と呼ばれる)としてのいずれかで起こり得る。示す徴候および症状は、腎不全、高カルシウム血症、溶解性骨病変、貧血および血小板減少などの多発性骨髄腫に見られるものと類似であるが、肝腫大(肝臓の肥大)および脾腫大(脾臓の肥大)も含み得る。

【００３０】

疑似PCLの患者の診断評価は、末梢血塗抹標本、骨髄穿刺および生検、免疫固定法を用いた血清タンパク質電気泳動(SPEP)、および24h採尿からの一定分量のタンパク質電気泳動(UPEP)の観察を含むべきである。PCのモノクローナル集団が末梢血中に存在し、絶対PC計数が2000/μLを超え、PCが末梢血白血球の20%以上を含む場合に、診断を下すことができる。PCLの予後は不良であり、生存期間中央値は7～11か月である。

【００３１】

一般に、患者は、導入療法、引き続いてこの手法の適当な候補者である者への造血細胞移植(HCT)により処置される。PCLのための最良の導入レジメンは知られておらず、臨床診療における変動性が大きい。免疫調節薬および異なる組み合わせのボルテゾミブの使用などの、多発性骨髄腫のための最前線および救済療法に組み込まれているより新しい薬剤もPCLでの活性を証明している。

【００３２】

当業者に周知であるように、軽鎖アミロイドーシス(AL)は、Ig軽鎖のフラグメントが組織に沈着する、クローン性であるが、非増殖性の形質細胞障害である。臨床的特徴は、関与する臓器に依存するが、拘束型心筋症、ネフローゼ症候群、肝不全、および末梢/自律神経障害を含み得る。ALは重度であり、通常免疫グロブリン軽鎖の線維性凝集体の病理学的沈着により引き起こされる致死的状態である。アミロイドーシスは、しばしば腎臓、心臓、皮膚、神経系などの臓器および舌などの軟組織に現れ(MerliniおよびBelotti、2003、NEJM、349:583～596)、臓器不全をもたらし得る。臓器不全は、典型的には心臓および腎臓に関連し、それぞれ重度の不整脈もしくは心不全、およびネフローゼ症候群をもたらす。

【００３３】

アップルグリーン複屈折によりアミロイド沈着を示すコンゴ赤により染色される組織生検が診断に必要とされる。アミロイド沈着は、患者の85%で骨髄生検または皮下脂肪穿刺で発見することができるので、侵襲的臓器生検は必要ではない。N末端プロ脳ナトリウム利尿ペプチドおよび血清トロポニンT値を使用して患者をほぼ等しい大きさの3つの群に分類する;生存期間中央値はそれぞれ、26.4、10.5および3.5か月である。

【００３４】

ALについての診断基準は、以下の基準の4つを満たすことを含む(Rajkumar (2011) American Journal of Hematology 86:57～65):

- アミロイド関連全身性症候群の存在(腎臓、肝臓、心臓、消化管または末梢神経併発など)
- 任意の組織(例えば、脂肪穿刺、骨髄または臓器生検)でのコンゴ赤による陽性アミロイド染色
- アミロイドが、アミロイドの直接検査により確立される、軽鎖関連である証拠(おそらく、質量分析をベースにしたプロテオミクス解析、または免疫電子顕微鏡法を使用する)
- モノクローナル形質細胞増殖性障害の証拠(血清またはMタンパク質、異常遊離軽鎖比、または骨髄中のクローン性形質細胞)、(ALの患者の2～3%はこの要件を満たさないので、慎重に診断しなければならない)。

【００３５】

アミロイドーシスについては、標準的な骨髄腫療法が使用されてきた(Comenzo、Blood. 2009. 114、3147～3157に論じられている)が、結果は骨髄腫患者よりも劣る。これはア

ミロイドーシスにおいては臓器機能が損なわれているためであると考えられる。心臓のアミロイドーシスは、この状態の最も恐れられる症状発現であり、心臓移植が選択肢であるまれな症例を除いて取消不能の致死性疾患(1年以内)とみなされてきた。

【００３６】

上記のように、現在、多発性骨髄腫関連障害のための実際に有効な処置法はなく、現在の処置法は、(例えば、鎮痛剤を使用して)障害の症状のみを処置することに頼っており、多発性骨髄腫関連障害自体を処置しない。したがって、PC、PCLおよびALなどの多発性骨髄腫関連障害を有する個体に向けた新規な処置法が明らかに必要とされている。この必要性は、現在の処置法に関連する副作用がなく多発性骨髄腫関連障害自体を処置する本発明により対処される。

【００３７】

PC、PCLおよびALの臨床的および生化学的特徴ならびにPC、PCLおよびALを同定するためおよびこれらの障害の特徴的基準を決定するための適当な試験および分析の詳細は、医学の分野の当業者に公知であり、上記および例えば、Rajkumar (2011) American Journal of Hematology 86: 57～65ならびにAlbarracinおよびFonseca (2011) Blood Reviews 25: 107～112に記載されている。

【００３８】

一実施形態では、本発明は、多発性骨髄腫関連障害を有する患者がさらに多発性骨髄腫を有する、抗体、使用または方法を提供する。

【００３９】

一実施形態では、患者は形質細胞腫;形質細胞白血病;軽鎖アミロイドーシスを含むまたはからなる群から選択される多発性骨髄腫関連障害を有し、当該患者はさらに多発性骨髄腫を有する。

【００４０】

「さらに多発性骨髄腫を有する」によって、本発明者らは、多発性骨髄腫関連障害を有する患者がさらに多発性骨髄腫で患っている(すなわち、罹っている)状況を含ませる。そのため、このような患者は、多発性骨髄腫に加えて、さらに多発性骨髄腫関連障害で患っている(すなわち、罹っている)ので、多発性骨髄腫患者の亜群を表す。

【００４１】

1つの好ましい実施形態では、患者は、形質細胞腫および多発性骨髄腫を有する。

【００４２】

さらなる好ましい実施形態では、患者は、形質細胞白血病および多発性骨髄腫を有する。

【００４３】

さらなる好ましい実施形態では、患者は、軽鎖アミロイドーシスおよび多発性骨髄腫を有する。

【００４４】

上記のように、多発性骨髄腫関連障害の症状および臨床症状は多発性骨髄腫から識別することができるので、当業者であれば多発性骨髄腫関連障害(形質細胞腫、形質細胞白血病および軽鎖アミロイドーシスの1種または複数など)と多発性骨髄腫自体の両方を患っている患者を同定することができるであろう。

【００４５】

多発性骨髄腫と多発性骨髄腫関連障害の両方に罹っている患者の亜群は、特に深刻および進行した医学的状態ならびに予後不良を有することが認識されるであろう。

【００４６】

例えば、形質細胞白血病単独の予後は不良である(上記のように、生存期間中央値が7～11か月である)が、形質細胞白血病が多発性骨髄腫の上に生じると、患者生存期間はさらに短い(2～7か月の間)。そのため、形質細胞白血病と多発性骨髄腫の両方を有する患者は、特に侵攻性の形質細胞障害を有する患者の亜群を表し、この障害は多発性骨髄腫単独を有する患者よりも悪い予後および短い生存期間を伴う(例えば、AlbarracinおよびFonseca

(2011) Blood Reviews 25: 107～112参照)。

【００４７】

同様に、軽鎖アミロイドーシスは、多発性骨髄腫を有する患者の10～15%に見られ、この亜群の患者(すなわち、軽鎖アミロイドーシスと多発性骨髄腫の両方を有する患者)は、多発性骨髄腫の進行型と一致すると考えられる(上記のように、「Myelom utredning och behandling, nationella riktlinjer, diagnosgruppen for plasmacellssjukdomar」2010、2011改訂)。

【００４８】

形質細胞腫は、異型形質細胞からなる腫瘍塊である。多発性骨髄腫に関連する形質細胞腫の発生率は、診断時で7%～17%および疾患の経過中6%～20%に及ぶ。両状況で、髄外疾患の発生は、さらなる予後不良と一貫して関連している。髄外再発または進行は、種々の臨床状況および設定で起こるので、処置の個別化を要する(「Multiple myeloma with extra medullary disease」、Oriol A. (2011) Adv. Ther.、Suppl. 7:1～6)。

【００４９】

本発明は、特に重度および侵攻型の疾患を有する、上記の患者亜群に適した処置を提供するので、特に有利である。付随する実施例に論じるように、多発性骨髄腫関連疾患(形質細胞腫、形質細胞白血病および軽鎖アミロイドーシスなど)を有する患者に存在する形質細胞がICAM-1を発現しているという本発明者らの驚くべき発見により、前記障害を処置する手段が提供される。

【００５０】

以前の手法は、このような患者亜群で生じる症状を処置したが、根底にある障害自体を処置せず、結果として予後が極めて悪く、生存期間が短かった。実際、いくつかの症例では、このような患者亜群は、あまりに重度の疾患を有しているとみなされたために、従来の療法を使用して処置する価値がないとみなされてきた。

【００５１】

「処置」によって、本発明者らは、被験体/患者の治療的処置と予防的処置の両方を含ませる。用語「予防的」は、個体の状態もしくは障害(多発性骨髄腫関連障害など)の発生または発症の可能性を防止するまたは減少させる、本明細書に記載される抗体、医薬品または組成物の使用を包含するために使用される。

【００５２】

「抗体」によって、本発明者らは、実質的に完全な抗体分子、ならびにキメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体(少なくとも1個のアミノ酸が天然ヒト抗体に対して突然変異している)、単鎖抗体、二重特異性抗体、抗体重鎖、抗体軽鎖、抗体重および/または軽鎖のホモダイマーおよびヘテロダイマー、ならびに抗原結合フラグメントならびにこれらの誘導体を含ませる。

【００５３】

用語「抗体」はまた、IgG、IgA、IgM、IgDおよびIgEを含む、全クラスの抗体も含む。したがって、抗体は、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4分子などのIgG分子であり得る。好ましくは、本発明の抗体は、IgG分子もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体である。

【００５４】

本発明の方法および使用は、定義する抗体およびその抗原結合フラグメントの変異体、融合体および誘導体、ならびに前記変異体または誘導体の融合体を包含し、但し、前記変異体、融合体および誘導体はICAM-1に対する結合特異性を有する。

【００５５】

抗体およびその抗原結合フラグメントは、1種または複数のポリペプチド成分を含み、本明細書に定義される抗体およびその抗原結合フラグメントの変異体、融合体および誘導体は、組換えポリヌクレオチドを使用して、当技術分野で周知のタンパク質工学および部位特異的変異誘発の方法を使用して作成することができる(例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Molecular Cloning: a Laboratory Manual、第3版、Sambrook & Russel

l、2001、Cold Spring Harbor Laboratory Press参照)。

【００５６】

したがって、本明細書に定義される抗体またはその抗原結合フラグメントの変異体、融合体および誘導体は、抗体またはその抗原結合フラグメントのポリペプチド成分に基づいて作成することができる。

【００５７】

「融合体」によって、本発明者らは、任意の他のポリペプチドと融合した前記ポリペプチドを含ませる。例えば、前記ポリペプチドの精製を促進するために、前記ポリペプチドをグルタチオン-S-転移酵素(GSR)またはプロテインAなどのポリペプチドと融合させることができる。このような融合体の例は、当業者に周知である。同様に、前記ポリペプチドをHis6などのオリゴ-ヒスチジンタグまたは周知のMyc-タグエピトープなどの抗体により認識されるエピトープと融合させることができる。前記ポリペプチドの任意の変異体または誘導体との融合体も本発明の範囲に含まれる。ICAM-1に対する結合特異性を有するなどの所望の特性を保持する融合体(またはその変異体もしくは誘導体)が好ましいことが認識されるであろう。

【００５８】

融合体は、所望の特徴を前記ポリペプチドに与えるさらなる部分を含むまたはからなることができる。例えば、この部分は、ポリペプチドを検出もしくは単離する、またはポリペプチドの細胞取込を促進するのに有用となり得る。この部分は、例えば、当業者に周知のような、ビオチン部分、放射性部分、蛍光部分、例えば、小型発蛍光団または緑色蛍光タンパク質(GFP)発蛍光団であり得る。この部分は、当業者に公知であるような、免疫原性タグ、例えば、Myc-タグであり得る、または当業者に公知であるような、ポリペプチドの細胞取込を促進することができる親油性分子もしくはポリペプチドドメインであり得る。

【００５９】

前記ポリペプチドの「変異体」によって、本発明者らは、保存的または非保存的な、挿入、欠失および置換を含ませる。特に、本発明者らは、このような変化が前記ポリペプチドの活性を実質的に変えないポリペプチドの変異体を含ませる。特に、本発明者らは、このような変化がICAM-1に対する結合特異性を実質的に変えないポリペプチドの変異体を含ませる。

【００６０】

ポリペプチド変異体は、上に示すアミノ酸配列の1つまたは複数との少なくとも75%の同一性、例えば、上に指定するアミノ酸配列の1つまたは複数との少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を有し得る。

【００６１】

2つのポリペプチド間の配列同一性パーセントは、適当なコンピュータプログラム、例えば、University of Wisconsin Genetic Computing GroupのGAPプログラムを使用して決定することができ、同一性パーセントは、その配列が最適にアラインメントされたポリペプチドに対して計算されることが認識されるであろう。

【００６２】

あるいは、アラインメントをClustal Wプログラムを使用して行うこともできる(参照により本明細書に組み込まれている、Thompsonら、1994、Nucl. Acid Res. 22:4673～4680に記載)。

【００６３】

使用するパラメータは以下の通りとすることができる:

- 高速ペアワイズアラインメント(fast pair-wise alignment)パラメータ:K-tuple(ワード)サイズ;1、ウィンドウサイズ;5、ギャップペナルティ;3、上部対角線数;5。スコアリング法:xパーセント。
- 多重配列アラインメントパラメータ:ギャップ開始ペナルティ;10、ギャップ伸長ペナ

ルティ;0.05。
- スコアマトリックス:BLOSUM。
【００６４】
あるいは、BESTFITプログラムを使用して局所配列アラインメントを決定することができる。
【００６５】
本発明の方法または使用に使用する抗体、抗原結合フラグメント、変異体、融合体または誘導体は、修飾または誘導体化された1個または複数のアミノ酸を含むまたはからなることができる。
【００６６】
1個または複数のアミノ酸の化学誘導体は、官能性側鎖基との反応により達成され得る。このような誘導体化分子には、例えば、遊離アミノ酸が誘導体化されてアミン塩酸塩、p-トルエンスルホニル基、カルボキシベンゾキシ基、t-ブチルオキシカルボニル基、クロロアセチル基またはホルミル基を形成した分子が含まれる。遊離カルボキシル基を誘導体化して塩、メチルおよびエチルエステルもしくは他の型のエステルおよびヒドラジドを形成することができる。遊離ヒドロキシル基を誘導体化してO-アシルまたはO-アルキル誘導体を形成することができる。20種の標準アミノ酸の天然アミノ酸誘導体を含有するペプチドも化学誘導体として含まれる。例えば、4-ヒドロキシプロリンはプロリンに代わるものとなり得る;5-ヒドロキシリジンはリジンに代わるものとなり得る;3-メチルヒスチジンはヒスチジンに代わるものとなり得る;ホモセリンはセリンに、およびオルニチンはリジンに代わるものとなり得る。誘導体には、必須の活性が維持される限り、1つまたは複数の付加または欠失を含有するペプチドも含まれる。他に含まれる修飾には、アミド化、アミノ末端アシル化(例えば、アセチル化もしくはチオグリコール酸アミド化)、末端カルボキシルアミド化(例えば、アンモニアもしくはメチルアミンによる)、および同様の末端修飾がある。
【００６７】
ペプチド模倣化合物も有用となり得ることが当業者にさらに認識されるであろう。したがって、「ポリペプチド」によって、本発明者らは、ICAM-1に結合することができるペプチド模倣化合物を含ませる。用語「ペプチド模倣」は、治療薬としての特定のペプチドの立体配座および所望の特徴を模倣する化合物を指す。
【００６８】
例えば、前記ポリペプチドには、アミノ酸残基がペプチド(-CO-NH-)結合により連結されている分子だけでなく、ペプチド結合が逆の分子も含まれる。このようなレトロ-インベルソ(retro-inverso)ペプチド模倣物は、参照により本明細書に組み込まれる、Meziereら(1997) J. Immunol. 159、3230～3237に記載されているものなどの当技術分野で公知の方法を使用して作成することができる。この手法は、骨格に関するが、側鎖の配向に関しない変化を含有する疑似ペプチドを作成するステップを含む。CO-NHペプチド結合の代わりにNH-CO結合を含有するレトロ-インベルソペプチドは、タンパク質分解にはるかにより耐性である。あるいは、前記ポリペプチドは、アミノ酸残基の1個または複数が従来のアミノ結合の代わりにy(CH_2NH)-結合により連結されているペプチド模倣化合物であり得る。
【００６９】
さらなる代替では、アミノ酸残基の炭素原子間の間隔を保持する適当なリンカー部分を使用する限り、ペプチド結合を完全に省いてもよい。リンカー部分がペプチド結合と実質的に同じ電荷分布および実質的に同じ平面性を有することが有利となり得る。
【００７０】
前記ポリペプチドを、エキソタンパク質分解消化(exo-proteolytic digestion)に対する感受性を低下させるのを助けるために、そのN-またはC-末端で好都合にブロックすることができることが認識されるであろう。
【００７１】

D-アミノ酸およびN-メチルアミノ酸などの種々のコードされていないまたは修飾アミノ酸も、哺乳動物ペプチドを修飾するために使用されてきた。さらに、推定生物活性立体配座を、環化などの共有結合修飾、またはラクタムもしくは他の型の架橋の組み込みにより安定化することができる。例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Veberら、1978、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75: 2636およびThursellら、1983、Biochem. Biophys. Res. Comm. 111: 166を参照されたい。

【００７２】

合成戦略の多くの中で共通のテーマは、いくつかの環状部分をペプチド系骨組に組み込むことであった。環状部分は、ペプチド構造の立体配座空間を制限するので、これはしばしば特定の生物学的受容体に対するペプチドの特異性を増加させる。この戦略の追加の利点は、環状部分をペプチドに導入することにより、ペプチドの細胞ペプチド加水分解酵素に対する感受性を低下させることもできることである。

【００７３】

したがって、本発明の方法および使用に有用な代表的なポリペプチドは、末端システインアミノ酸を含むまたはからなる。このようなポリペプチドは、末端システインアミノ酸中でのメルカプチド基のジスルフィド結合形成によるヘテロデチック(heterodetic)環状型または末端アミノ酸間のアミドペプチド結合形成によるホモデチック(homodetic)型で存在し得る。上に示されるように、N-およびC-末端システイン間のジスルフィドまたはアミド結合を通した低分子ペプチドの環化は、タンパク質分解を減少させ、また構造の剛性を増加させることにより、直鎖ペプチドで時々観察される特異性および半減期の問題を回避し、より高い特異性の化合物をもたらすことができる。ジスルフィド結合により環化されたポリペプチドは、まだタンパク質分解性分解に感受性であり得る遊離アミノおよびカルボキシ末端を有するが、N-末端アミンとC-末端カルボキシル間のアミド結合の形成により環化されたペプチドはもはや遊離アミノもカルボキシ末端も含有しない。したがって、ペプチドをC-N結合またはジスルフィド結合のいずれかにより連結することができる。

【００７４】

本発明は、ペプチドの環化法により何等限定されないが、その環状構造を任意の適当な合成法により達成することができるペプチドを包含する。したがって、ヘテロデチック結合には、それだけに限らないが、ジスルフィド、アルキレンまたはスルフィド架橋を介した形成が含まれ得る。ジスルフィド、スルフィドおよびアルキレン架橋を含む、環状ホモデチックペプチドおよび環状ヘテロデチックペプチドの合成法は、参照により本明細書に組み込まれる、US5,643,872に開示されている。環化法の他の例は、参照により本明細書に組み込まれる、US6,008,058に論じられ、開示されている。

【００７５】

環状安定化ペプチド模倣化合物の合成のさらなる手法は、閉環メタセシス(RCM)である。この方法は、ペプチド前駆体を合成するステップと、これをRCM触媒と接触させて立体配座的に制限されたペプチドを得るステップとを含む。適当なペプチド前駆体は、2つ以上の不飽和C-C結合を含有し得る。この方法は、固相ペプチド合成技術を使用して行うことができる。この実施形態では、固体支持体に固定された前駆体をRCM触媒と接触させ、次いで、生成物を固体支持体から切断して立体配座的に制限されたペプチドを得る。

【００７６】

参照により本明細書に組み込まれる、Protease Inhibitors、BarrettおよびSelveson編、Elsevier (1986)中でD. H. Richにより開示されている別の手法は、酵素阻害剤設計における遷移状態類似概念の適用を通してペプチド模倣物を設計することであった。例えば、スタリン(staline)の二級アルコールは、ペプシン基質の切断しやすいアミド結合の四面体遷移状態を模倣していることが知られている。

【００７７】

要約すると、周知のように、末端修飾がプロテイナーゼ分解による感受性を低下させ、それゆえ溶液中、特にプロテアーゼが存在し得る生体液中のペプチドの半減期を延ばすのに有用である。ポリペプチド環化はまた、環化により形成される安定な構造のためおよび

環状ペプチドについて観察される生物学的活性に照らして有用な修飾である。

【００７８】

したがって、一実施形態では、前記ポリペプチドは環状である。しかしながら、代替実施形態では、前記ポリペプチドは直鎖状である。

【００７９】

「ICAM-1に対する結合特異性」により、本発明者らは、ICAM-1と選択的に結合することができる、抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体を表す。「選択的に結合することができる」によって、本発明者らは、別のタンパク質よりも少なくとも10倍強く、例えば、少なくとも50倍強く、または少なくとも100倍強くICAMに結合する抗体由来結合部分を含ませる。結合部分は、生理学的条件下、例えば、インビボで、ICAM-1と選択的に結合することができる。

【００８０】

このような結合特異性は、ICAM-1を発現するトランスフェクト細胞を使用した、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、免疫組織化学法、免疫沈降法、ウエスタンブロット法およびフローサイトメトリーなどの当技術分野で周知の方法により決定することができる。例えば、結合部分が抗体である、相対結合強度を測定するのに適した方法には免疫測定法が含まれる(参照により本明細書に組み込まれる、Harlow & Lane、「Antinodies: A Laboratory Manual」、Cold Spring Harbor Laboratory Press、New York参照)。あるいは、競合測定法を使用して、またはBiacore(登録商標)アッセイ(Biacore International AB、スウェーデン)を使用して結合を評価することができる。

【００８１】

さらなる実施形態では、抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体はICAM-1と排他的に結合する。

【００８２】

抗体またはその抗原結合フラグメントの結合特異性は、構成重鎖および軽鎖の可変領域中の相補性決定領域(CDR)の存在により与えられることが当業者に認識されるであろう。以下に論じるように、本明細書に定義される抗体および抗原結合フラグメント、その変異体、融合体および誘導体の特に好ましい実施形態では、ICAM-1に対する結合特異性は、本明細書中配列番号1～6として同定される6つのCDRの1つまたは複数の存在により与えられる。

【００８３】

好ましい実施形態では、本明細書に定義される、抗体もしくは抗原結合フラグメント、または抗体の変異体、融合体もしくは誘導体は、元の抗体のICAM-1に対する結合特異性を保持している。「結合特異性を保持する」により、本発明者らは、本明細書に定義される抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体が、本発明の代表的な抗体(BI-ABと命名;付随する実施例を参照)とICAM-1への結合について競合することができることを表す。例えば、抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体は、配列番号1～6として同定されるCDRを含むまたはからなる抗体と同じICAM-1上のエピトープに結合することができる。

【００８４】

「エピトープ」により、本明細書では抗体が結合する分子の部位、すなわち、抗原の分子領域を表すことが意図される。エピトープは、例えば、アミノ酸配列、すなわち、一次構造により決定される直鎖状エピトープ、あるいは二次構造、例えば、ペプチド鎖のβシートもしくはαヘリックスへの折りたたみによりまたは三次構造、例えば、ヘリックスもしくはシートが折りたたまれるもしくは配置されて抗原の三次元構造をもたらす方法により規定される三次元エピトープであり得る。

【００８５】

試験抗体が二次抗体と結合に関して競合することができるかどうかを決定する方法は、当技術分野で周知であり(例えば、サンドイッチELISA法または逆サンドイッチELISA法技術など)、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Antibodies: A Laboratory Manu

al、Harlow & Lane (1988、CSHL、NY、ISBN 0-8769-314-2)に記載されている。

【００８６】

ICAM-1に対する結合特異性を有する、抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体はまた、元の抗体(代表的な抗体、BI-ABなど)と同じ生物学的特性の1つまたは複数を保持し得る。

【００８７】

細胞間接着分子-1(「ICAM-1」;CD54とも呼ぶ)は、5つの免疫グロブリンドメイン、膜貫通ドメインおよび短い細胞質ドメインからなる80～114kDaのグリコシル化細胞表面膜貫通タンパク質である。

【００８８】

ICAM-1は、白血球機能関連抗原-1(CD11a/C418)のためのリガンドとして機能し、さらにMac-1(CD11b/CD18)、CD43、MUC-1、ライノウイルスおよびフィブリノーゲンに結合する。ICAM-1の主な機能は、白血球を炎症部位へ動員することであるが、ICAM-1はまた他の細胞-細胞接着および細胞活性化、細胞シグナル伝達、細胞移動および細胞侵入にも関与する(Rosetteら、Carcinogenesis 26、943～950 (2005); Ghoら、Cancer Res 59、5128～5132 (1999); Ghoら、Cancer Res 61、4253～4257 (2001); Chirathawornら、J Immunol 168、5530～5537 (2002); Bergら、J Immunol 155、1694～1702 (1995); Martz、Hum Immunol 18、3～37 (1987); Poudrier & Owens、J. Exp. Med. 179、1417～1427 (1994); Sunら、J Cancer Res Clin Oncol 125、28～34 (1999); Springer、Cell 76、301～314 (1994); Siuら、J Immunol 143、3813～3820 (1989); Dangら、J Immunol 144、4082～4091 (1990); Damleら、J Immunol 151、2368～2379 (1993); Laneら、J Immunol 147、4103～4108 (1991); Ybarrondoら、J Exp Med 179、359～363 (1994))。

【００８９】

これらの過程におけるICAM-1の重要性は複雑であり、多数の調査の対象であった。最も頻度の高いICAM-1欠損は、遺伝子破壊、siRNA投与または機能遮断抗体のいずれにより与えられるものでも、細胞移動および活性化を異なる程度に減少または遅延させることにより、炎症部位への白血球溢出および動員に干渉することが示されてきた(Reillyら、J Immunol 155、529～532 (1995); Kimら、J Immunother (1997) 30、727～739 (2007); Smallshawら、J Immunother 27、419～424 (2004); Colemanら、J Immunother 29、489～498 (2006); Kawanoら、Br J Haematol 79、583～588 (1991))。

【００９０】

ICAM-1は、二量体として細胞表面上に存在するが、W字、輪または長鎖型に多量体化することもできる(Springer、Cell 76、301～314 (1994); Siuら、J Immunol 143、3813～3820 (1989))。したがって、「ICAM-1」によって、本発明者らは、分子の単量体型、ならびにW字、輪または長鎖型の多量体を含むICAM-1単量体の二量体および多量体を含ませる。

【００９１】

ICAM-1はヒトまたはヒト以外の動物に由来し得ることが当業者により認識されるであろう。一実施形態では、ICAM-1はヒトである。

【００９２】

本明細書で使用する「治療上有効量」または「有効量」または「治療上有効な」は、所与の条件および投与レジメンについて治療効果をもたらす量を指す。これは、必要な添加剤および希釈剤、すなわち、担体または投与媒体と共に所望の治療効果をもたらすよう計算された活性材料の所定量である。さらに、これは、活性、機能および宿主の応答における臨床的に有意な欠陥を減少または防止するのに十分な量を意味することが意図されている。あるいは、治療上有効量は、宿主の臨床的に有意な状態の改善をもたらすのに十分である。

【００９３】

本発明の薬剤(すなわち、抗体、抗原結合フラグメント、その変異体、融合体または誘導体)、医薬品および医薬組成物は、注射可能な徐放性薬物送達システムを使用して送達

することができる。これらは、注射の頻度を減少させるよう特異的に設計される。このようなシステムの例には、いったん注射されると、一定持続期間にわたってゆっくり組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を放出する、rhGHを生分解性マイクロスフェアにカプセル化したNutropin Depotがある。好ましくは、送達は、筋肉内に(i.m.)および/または皮下に(s.c.)および/または静脈内に(i.v.)行われる。

【００９４】

本発明の薬剤、医薬品および医薬組成物は、薬物を必要な部位に直接放出する外科的移植装置により投与することができる。例えば、Vitrasertは、ガンシクロビルを目に直接放出してCMV網膜炎を処置する。この毒性薬剤を疾患部位に直接施用することにより、薬物の有意な全身性副作用なしに有効な治療が達成される。

【００９５】

好ましくは、本発明の医薬品および/または医薬組成物は、有効成分の1日用量または単位、1日の部分用量(daily subdose)またはその適当な分画を含有する単位用量である。

【００９６】

本発明の薬剤、医薬品および医薬組成物は、通常は薬学的に許容される剤形の、有効成分を含む医薬組成物の形態で、任意選択により非毒性有機もしくは無機、酸または塩基、付加塩の形態で、非経口経路により投与されるであろう。処置される障害および患者、ならびに投与経路に応じて、組成物は種々の用量で投与され得る。

【００９７】

ヒト治療では、本発明の薬剤、医薬品および医薬組成物は、単独で投与することができるが、一般的には意図した投与経路および標準的薬務に関して選択される適当な薬学的賦形剤、希釈剤または担体との混加物で投与されるであろう。

【００９８】

本発明の薬剤、医薬品および医薬組成物は、非経口的に、例えば、静脈内に、動脈内に、腹腔内に、くも膜下腔内に、筋肉内に、もしくは皮下に投与することができる、またはこれらは注入技術により投与することができる。これらは、他の物質、例えば、溶液を血液と等張にするのに十分な塩またはグルコースを含有し得る滅菌水溶液の形態で最適に使用される。水溶液は、必要に応じて、(好ましくは、pH3～9に)適当に緩衝されるべきである。滅菌条件下での適当な非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的薬学的技術により容易に達成される。

【００９９】

非経口投与に適した医薬品および医薬組成物には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬および製剤を意図したレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る水性および非水性滅菌注射液;ならびに懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁液が含まれる。医薬品および医薬組成物は、単位用量または複数用量容器、例えば、密閉アンプルおよびバイアルで提供することができ、使用する直前に、滅菌液体担体、例えば、注射用水を添加することのみを要するフリーズドライ(凍結乾燥)条件で保管することができる。即時注射液および懸濁液は、以前に記載された種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

【０１００】

ヒト患者への非経口投与のために、本発明の薬剤、医薬品および医薬組成物の1日用量レベルは、通常、単一または分割用量で投与される1日当たり、成人1人当たり、1μg～10mgとされるであろう。医師は、いずれにせよ、個々の患者に最も適した実際の用量を決定し、これは、特定の患者の年齢、体重および応答に応じて変化するであろう。上記用量は、平均的な症例を代表するものである。当然、より高いまたはより低い用量範囲に値する個々の例も存在し、このような例も本発明の範囲内にある。

【０１０１】

典型的には、本発明の医薬品および医薬組成物は、約2mg/ml～150mg/mlの間または約2mg/ml～200mg/mlの間の濃度で本発明の薬剤を含有するであろう。好ましい実施形態では、本発明の医薬品および医薬組成物は、10mg/mlの濃度で本発明の薬剤を含有するであろう

。

【０１０２】

一般的には、ヒトでは、本発明の薬剤、医薬品および医薬組成物の経口または非経口投与が、最も簡便な好ましい経路である。

【０１０３】

獣医的使用のためには、本発明の薬剤、医薬品および医薬組成物は、通常の獣医慣習にしたがった適当な許容される製剤として投与され、獣医は、特定の動物に最も適した投与レジメンおよび投与経路を決定するであろう。

【０１０４】

したがって、本発明は、種々の状態(上記のおよび以下にさらに記載する)を処置するのに有効な量の本発明の抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体を含む医薬製剤を提供する。

【０１０５】

好ましくは、医薬組成物は、静脈内、筋肉内、皮下を含む群から選択される経路による送達に適している。

【０１０６】

本発明はまた、本発明のポリペプチド結合部分の薬学的に許容される酸または塩基付加塩を含む医薬組成物も含む。本発明に有用な上記塩基化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用する酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、特に、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩[すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)]などの薬学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成するものである。

【０１０７】

薬学的に許容される塩基付加塩も、本発明による薬剤の薬学的に許容される塩型を製造するために使用することができる。

【０１０８】

本質的に酸性の、本薬剤の薬学的に許容される塩基塩を調製するために試薬として使用することができる化学塩基は、このような化合物と非毒性塩基塩を形成するものである。このような非毒性塩基塩には、それだけに限らないが、特にアルカリ金属カチオン(例えば、カリウムおよびナトリウム)およびアルカリ土類金属カチオン(例えば、カルシウムおよびマグネシウム)などの薬理学的に許容されるカチオンに由来するもの、アンモニウムまたはN-メチルグルカミン-(メグルミン)などの水溶性アミン付加塩、ならびに低級アルカノールアンモニウム、ならびに薬学的に許容される有機アミンの他の塩基塩が含まれる。

【０１０９】

本発明の薬剤および/またはポリペプチド結合部分は、保管のために凍結乾燥し、使用前に適当な担体に再構成することができる。任意の適当な凍結乾燥法(例えば、噴霧乾燥、ケーク乾燥)および/または再構成技術を使用することができる。凍結乾燥および再構成は種々の程度の抗体活性喪失をもたらし得る(例えば、従来の免疫グロブリン、IgM抗体はIgG抗体よりも大きな活性喪失を有する傾向がある)こと、および補正するために使用レベルを上向きに調節しなければならないかもしれないことが当業者により認識されるであろう。一実施形態では、凍結乾燥(フリーズドライ)ポリペプチド結合部分は、再水和した場合に、(凍結乾燥前の)その活性の約20%以下、または約25%以下、または約30%以下、または約35%以下、または約40%以下、または約45%以下、または約50%以下を喪失する。

【０１１０】

好ましくは、本発明は、抗体、抗原結合フラグメント、その変異体、融合体または誘導体の有効量が約0.0001mg/kg～50mg/kgの抗体、抗原結合フラグメント、その変異体、融合

体または誘導体である抗体、使用または方法を提供する。
【０１１１】
当業者により認識されるように、化合物の正確な量は、その特異的活性に応じて変化し得る。適当な投与量は必要な希釈剤と共に所望の治療効果をもたらすよう計算された所定量の活性組成物を含有し得る。本発明の組成物を製造するための方法および使用において、治療上有効量の活性成分が用意される。治療上有効量は、当技術分野で周知のように、年齢、体重、性別、状態、合併症、他の疾患等などの患者の特徴に基づいて当業医療または獣医学従事者により決定され得る。
【０１１２】
一実施形態では、本発明の抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体が結合するICAM-1は、形質細胞の表面上に局在化している。
【０１１３】
「形質細胞」によって、本発明者らは、分化B細胞のクローン性増殖に由来し、抗体分子を合成することができる細胞を含ませる。
【０１１４】
ICAM-1は、血管内皮、上皮細胞、繊維芽細胞、角化細胞、白血球ならびに従来の抗原提示細胞(APC)において低レベルで恒常的に発現している(Roebuck. & Finnegan、J Leukoc Biol、66、876～888 (1999)に概説)。細胞表面のICAM-1発現は、IFN-γ、TNF-α、リポ多糖(LPS)、酸素ラジカルまたは低酸素症などのいくつかのサイトカインおよび炎症誘発剤により誘導され得る(Roebuck & Finnegan、J Leukoc Biol、66、876～888 (1999))。ICAM-1はさらに、細胞型に応じてタンパク質分解または選択的スプライシングにより細胞から脱落され得る(Dangら、J Immunol 144、4082～4091 (1990); Damleら、J Immunol 151、2368～2379 (1993); Laneら、J Immunol 147、4103～4108 (1991); Ybarrondoら、J Exp Med 179、359～363 (1994))。
【０１１５】
抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体が、細胞の表面上に局在化するICAM-1に特異的に結合するならびに/またはこの細胞の増殖を阻害および/もしくはまたは防止することができることが好ましい。
【０１１６】
「増殖」によって、本発明者らは、個々の細胞の成長およびその娘細胞への分裂を含ませる。細胞増殖を試験する(インビトロとインビボの両方で)のに適したアッセイは当技術分野で公知である。
【０１１７】
一実施形態では、抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体は、細胞の表面上に局在化するICAM-1に特異的に結合し、この細胞のアポトーシスを誘発することができる。アポトーシスは、細胞表面上に局在化するICAM-1への抗体結合および架橋により惹起されると考えられる。
【０１１８】
周知のように、アポトーシスは、プログラムされた一連のイベントが、有害物質を周囲環境に放出することなく細胞の排除をもたらす細胞死の形態である。個体の正常な機能中、アポトーシスは、古い、不要なおよび/または不健康な細胞を排除することにより健康を発達および維持するのに重要な役割を果たす。したがって、細胞の「アポトーシスを誘発する」により、本発明者らは、アポトーシスの誘発により細胞を排除することを表す。アポトーシスを測定する(インビトロまたはインビボの両方で)のに適したアッセイは、当技術分野で公知である。
【０１１９】
本発明では、多発性骨髄腫関連障害と関連するまたはその原因である形質細胞のアポトーシスにより、この障害の継続が防止されるであろう。
【０１２０】
さらなる実施形態では、抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合

体もしくは誘導体は、細胞の表面上に局在化するICAM-1に特異的に結合し、この細胞に対する抗体依存性細胞障害(ADCC)を誘発することができる。

【０１２１】

周知のように、ADCCは、抗体が標的細胞に結合し、免疫系によるこの標的化細胞の排除をもたらす免疫応答である。ADCCを測定する(インビトロとインビボの両方で)のに適したアッセイは当技術分野で公知である。本発明では、多発性骨髄腫関連障害と関連するまたはその原因である形質細胞のADCC-媒介排除により、この障害の継続が防止されるであろう。

【０１２２】

好ましくは、抗体または抗原結合フラグメントは、多発性骨髄腫関連障害の処置において有効性を有する。

【０１２３】

好ましくは、抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体は、完全抗体を含むまたはからなる。あるいは、抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体は、完全抗体から本質的になっていてもよい。「から本質的になる」により、本発明者らは、抗体または抗原結合フラグメント、その変異体、融合体または誘導体が、ICAM-1に対する結合特異性を示すのに十分な完全抗体の一部からなることを表す。

【０１２４】

本発明の使用および方法の一実施形態では、抗体は、非天然抗体である。当然、抗体が天然抗体である場合、これは単離型(すなわち、自然に見られるものとは異なる)で提供される。

【０１２５】

代替実施形態では、抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体は、Fvフラグメント、Fabフラグメント、Fab様フラグメントからなる群から選択される抗原結合フラグメントを含むまたはからなる。

【０１２６】

抗体の可変重鎖(V_H)および可変軽鎖(V_L)ドメインは、抗原認識に関与し、事実は早期のプロテアーゼ分解実験により最初に認識される。さらなる確証は、げっ歯類抗体の「ヒト化」により見出された。得られた抗体がげっ歯類親抗体の抗原特異性を保持するように、げっ歯類起源の可変ドメインをヒト起源の定常ドメインに融合することができる(Morrisonら、(1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81、6851～6855)。

【０１２７】

抗原特異性は、全て1つまたは複数の可変ドメインを含有する抗体フラグメントの細菌発現を含む実験から知られているように、可変ドメインにより与えられ、定常ドメインとは独立である。これらの分子には、Fab様分子(Betterら、(1988) Science 240、1041); Fv分子(Skerraら、(1988) Science 240、1038); V_HおよびV_Lパートナードメインが柔軟なオリゴペプチドを介して連結している単鎖Fv (ScFv)分子(Birdら(1988) Science 242、423; Hustonら(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85、5879)、および単離Vドメインを含むもしくはからなる単一ドメイン抗体(dAbs)(Wardら(1989) Nature 341、544)が含まれる。その特異的結合部位を保持した抗体フラグメントの合成に関与する技術の一般的概説は、Winter & Milstein (1991) Nature 349、293～299に見出されるであろう。

【０１２８】

したがって、「抗原結合フラグメント」によって、本発明者らは、ICAM-1に結合することができる抗体の機能的フラグメントを含ませる。

【０１２９】

代表的な抗原結合フラグメントは、Fvフラグメント(例えば、単鎖Fvおよびジスルフィド結合Fv)、ならびにFab様フラグメント(例えば、Fabフラグメント、Fab'フラグメントおよび$F(ab)_2$フラグメント)からなる群から選択され得る。

【０１３０】

本発明の使用および方法の一実施形態では、抗原結合フラグメントはscFvである。

【０１３１】

全抗体よりもむしろ抗体フラグメントを使用することの利点は数倍である。より小型のフラグメントにより、固体組織のより良好な浸透などの改善した薬理学的特性がもたらされ得る。さらに、Fab、Fv、ScFvおよびdAb抗体フラグメントなどの抗原結合フラグメントは、大腸菌で発現および分泌され得るので、大量の前記フラグメントを容易に製造することが可能になる。

【０１３２】

例えば、ポリエチレングリコールまたは他の適当なポリマーの共有結合により修飾された、抗体およびその抗原結合フラグメントの修正版も本発明の範囲に含まれる。

【０１３３】

抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体が組換え分子であることが特に好ましい。

【０１３４】

抗体および抗体フラグメントを産生する方法は当技術分野で周知である。例えば、抗体は、抗体分子のインビボ産生の誘導、免疫グロブリンライブラリーのスクリーニング(Orlandiら、1989. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:3833～3837; Winterら、1991、Nature 349: 293～299)、または培養液中での細胞株によるモノクローナル抗体分子の産生を使用するいくつかの方法のいずれか1つを介して産生することができる。これらには、それだけに限らないが、ハイブリドーマ技術、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術、およびエプスタイン-バーウイルス(EBV)ハイブリドーマ技術が含まれる(Kohlerら、1975. Nature 256: 4950497; Kozborら、1985. J. Immunol. Methods 81: 31～42; Coteら、1983. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 2026～2030; Coleら、1984. Mol. Cell. Biol. 62: 109～120)。

【０１３５】

好都合には、本発明は、抗体が組換え抗体である(すなわち、抗体が組換え手段により産生される)抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体を提供する。

【０１３６】

特に好ましい実施形態では、本発明は、抗体がモノクローナル抗体である抗体、使用または方法を提供する。

【０１３７】

選択された抗原に適したモノクローナル抗体は、公知の技術、例えば、参照により本明細書に組み込まれている、「Monoclonal Antibodies: A manual of techniques」、H Zola (CRC Press、1988)および「Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications」、J G R Hurrell (CRC Press、1982)に開示されているものにより調製することができる。

【０１３８】

抗体フラグメントは、当技術分野で周知の方法を使用して得ることもできる(例えば、参照により本明細書に組み込まれている、Harlow & Lane、1988、「Antibodies: A Laboratory Manual」、Cold Spring Harbor Laboratory、ニューヨーク参照)。例えば、本発明の方法および使用に使用するための抗体フラグメントは、抗体のタンパク質分解性加水分解またはフラグメントをコードするDNAの大腸菌もしくは哺乳動物細胞(例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞培養系もしくは他のタンパク質発現系)中での発現により調製することができる。あるいは、抗体フラグメントは、従来法による全抗体のペプシンまたはパパイン分解により得ることができる。

【０１３９】

好ましくは、抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒト抗体またはヒト化抗体である。

【０１４０】

好ましくは、本発明は、抗体またはその抗原結合フラグメントがヒト抗体またはヒト化抗体である抗体、使用または方法を提供する。

【０１４１】

ヒト治療または診断のために、ヒト化抗体を使用することができることは当業者により認識されるであろう。ヒト以外の(例えば、マウスの)抗体のヒト化形態は、ヒト以外の抗体由来の最小部分を有する遺伝子組換えキメラ抗体または抗体フラグメントである。ヒト化抗体には、ヒト抗体(レシピエント抗体)の相補性決定領域が、所望の機能性を有するマウス、ラットまたはウサギなどのヒト以外の種(ドナー抗体)の相補性決定領域からの残基により置き換えられた抗体が含まれる。いくつかの例では、ヒト抗体のFvフレームワーク残基は、対応するヒト以外の残基で置き換えられている。ヒト化抗体は、レシピエント抗体にも移入された相補性決定領域もしくはフレームワーク配列にも見られない残基も含むことができる。一般に、ヒト化抗体は、相補性決定領域の全部もしくは実質的に全部がヒト以外の抗体のものに対応する、およびフレームワーク領域の全部もしくは実質的に全部が関連ヒトコンセンサス配列のものに対応する、少なくとも1つ、および典型的には2つの可変ドメインの実質的に全部を含むであろう。ヒト化抗体は、最適には、典型的にはヒト抗体由来のFc領域などの抗体定常領域の少なくとも一部も含む(例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Jonesら、1986. Nature 321: 522～525; Riechmannら、1988、Nature 332: 323～329; Presta、1992、Curr. Op. Struct. Biol. 2: 593～596参照)。

【０１４２】

ヒト以外の抗体をヒト化する方法は当技術分野で周知である。一般的に、ヒト化抗体は、ヒト以外の源から導入された1個または複数のアミノ酸残基を有する。通常、移入残基と呼ばれる、これらのヒト以外のアミノ酸残基は、典型的には移入可変ドメインから採取される。ヒト化は、ヒト相補性決定領域を対応するげっ歯類相補性決定領域で置換することにより、記載のように本質的に行うことができる(例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Jonesら、1986、Nature 321: 522～525; Reichmannら、1988. Nature 332: 323～327; Verhoeyenら、1988、Science 239: 1534～1536l;US4,816,567参照)。したがって、このようなヒト化抗体は、実質的に完全未満のヒト可変ドメインがヒト以外の種の対応する配列で置換されたキメラ抗体である。実際、ヒト化抗体は、典型的にはいくつかの相補性決定領域残基およびおそらくはいくつかのフレームワーク残基が、げっ歯類抗体中の類似部位の残基で置換されているヒト抗体であり得る。

【０１４３】

ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリーを含む、当技術分野で公知の種々の技術を使用して同定することもできる(例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Hoogenboom & Winter、1991、J. Mol. Biol. 227: 381; Marksら、1991、J. Mol. Biol. 222: 581; Coleら、1985、In: Monoclonal antibodies and Cancer Therapy、Alan R. Liss、77頁; Boernerら、1991. J. Immunol. 147: 86～95、Soderlindら、2000、Nat Biotechnol 18: 852～6およびWO98/32845参照)。

【０１４４】

一実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のアミノ酸配列の1つまたは複数を含むまたはからなる。

FSNAWMSWVRQAPG[配列番号1];および/または

AFIWYDGSNKYYADSVKGR[配列番号2];および/または

ARYSGWYFDY[配列番号3];および/または

CTGSSSNIGAGYDVH[配列番号4];および/または

DNNNRPS[配列番号5];および/または

CQSYDSSLSAWL[配列番号6]。

【０１４５】

配列番号1～6のアミノ酸配列は、抗体相補性決定領域(CDR)を表すことが認識されるであろう。

【０１４６】

本明細書で使用する用語「アミノ酸」は、標準的な20種の遺伝的にコードされたアミノ酸および「D」型のその対応する立体異性体(天然の「L」型に対して)、ω-アミノ酸、他の天然アミノ酸、特殊なアミノ酸(例えば、α,α-二置換アミノ酸、N-アルキルアミノ酸等)および化学的誘導体化アミノ酸(以下参照)を含む。

【０１４７】

「アラニン」または「Ala」または「A」など、アミノ酸を具体的に列挙する場合、この用語は特に明示的に言及しない限りL-アラニンとD-アラニンの両方を指す。他の特殊なアミノ酸も、所望の機能的特性がポリペプチドによって保持される限り、本発明のポリペプチドに適した成分となり得る。示されるペプチドについて、各コードされたアミノ酸残基は、適当な場合、従来のアミノ酸の慣用名に相当する一文字記号によって表される。

【０１４８】

一実施形態では、本明細書に定義するポリペプチドは、L-アミノ酸を含むまたはからなる。

【０１４９】

好ましくは、抗体、フラグメント、変異体、融合体または誘導体の重鎖可変領域は、以下のCDRを含むまたはからなる。

FSNAWMSWVRQAPG[配列番号1];および

AFIWYDGSNKYYADSVKGR[配列番号2];および

ARYSGWYFDY[配列番号3]。

【０１５０】

一実施形態では、抗体、フラグメント、変異体、融合体または誘導体の重鎖可変領域は、配列番号7のアミノ酸配列を含むまたはからなる。

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSGWYFDYWGQGTLVTVSS[配列番号7]

【０１５１】

好ましくは、抗体、フラグメント、変異体、融合体または誘導体の軽鎖可変領域は、以下のCDRを含むまたはからなる。

CTGSSSNIGAGYDVH[配列番号4];および

DNNNRPS[配列番号5];および

CQSYDSSLSAWL[配列番号6]。

【０１５２】

一実施形態では、抗体、フラグメント、変異体、融合体または誘導体の軽鎖可変領域は、配列番号8のアミノ酸配列を含むまたはからなる。

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSSLSAWLFGGGTKLTVLG[配列番号8]

【０１５３】

特に好ましい実施形態では、抗体または抗原結合フラグメント、変異体、融合体または誘導体は、本明細書に定義する重鎖可変領域および本明細書に定義する軽鎖可変領域を含むまたはからなる。

【０１５４】

例えば、抗体または抗原結合フラグメント、変異体、融合体または誘導体は、配列番号7のアミノ酸配列を含むもしくはからなる重鎖可変領域および配列番号8のアミノ酸配列を含むもしくはからなる軽鎖可変領域を含むまたはからなることができる。

【０１５５】

上記のように、好ましい実施形態では、抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体は、本発明の代表的な抗体(BI-ABと命名;付随する実施例参照)とICAM-1への結合について競合することができる。例えば、抗体もしくは抗原結合フラグメント、またはその変異体、融合体もしくは誘導体は、配列番号1～6と同定されたCDRを含むまたはからなる抗体と同じICAM-1上のエピトープに結合することができる。試験抗体が二次抗体と結合について競合することができるかどうかを決定する方法は、当

技術分野で周知であり、上で論じてきた。

【０１５６】

一実施形態では、本発明は、抗体または抗原結合フラグメント、その変異体、融合体または誘導体が、配列番号1～3のCDRを含むもしくはからなる重鎖可変領域および配列番号4～6のCDRを含むもしくはからなる軽鎖可変領域を含むまたはからなる抗体または抗原結合フラグメント、変異体、融合体または誘導体;あるいは配列番号7のアミノ酸配列を含むもしくはからなる重鎖可変領域および配列番号8のアミノ酸配列を含むもしくはからなる軽鎖可変領域を含むまたはからなる抗体または抗原結合フラグメント、変異体、融合体または誘導体とICAM-1への結合について競合することができる、本明細書に定義する抗体、使用または方法を提供する。

【０１５７】

一実施形態では、前記抗体または抗原結合フラグメントは、n-CoDeR(登録商標)抗体ライブラリー由来である。このライブラリーは、WO98/32845(BioInvent International AB)にさらに記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１５８】

いったん適当な抗体が得られたら、これらを、例えば、ELISA、免疫組織化学、フローサイトメトリー、免疫沈降、ウエスタンブロット等により、抗体の結合特異性または生物学的活性などの活性について試験することができる。生物学的活性は、この特定の特徴についての読み取りにより異なるアッセイで試験することができる。

【０１５９】

さらなる態様では、本発明は、本明細書で定義する薬剤または医薬組成物を含むキットを提供する。したがって、本明細書で定義する状態の治療的処置に使用するためのキットが提供され得る。

【０１６０】

あるいは、キットは、診断に使用するのに適した、本明細書による検出可能な抗体もしくは抗原結合フラグメントまたはその誘導体を含むことができる。このような診断キットは、別々に包装された試薬としての診断薬を少なくとも1種のアッセイに十分な量で含むことができる。包装された試薬を使用するための説明書も典型的には含まれる。このような説明書は、典型的には試薬濃度を記載する具体的表現および/または混合される試薬および試料の相対量、試薬/試料混加物の保全期間、温度、緩衝条件などの少なくとも1つのアッセイ法パラメータを含む。

【０１６１】

本明細書で使用する場合、単数形「a」、「and」および「the」は、文脈上そうでないとする明確な指示がない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「an antibody」への言及は、複数の前記抗体を含み、「the dosage」への言及は、1もしくは複数の用量および当業者に公知のその等価物への言及を含み、以下同様である。

【０１６２】

本発明の特定の態様を具体化する好ましい非限定的実施例をここで以下の図面を参照して記載する。

【図面の簡単な説明】

【０１６３】

【図１】Lund University Hospital、スウェーデンで継続的に分析した、形質細胞障害を有する患者のコホートにおけるBI-ABエピトープ発現を示す図である。Pat no(患者番号); M(男性); F(女性); Ig(M成分の免疫グロブリンクラス); M comp(血清中のモノクローナルIg成分); Skel. destr(X線により測定される骨破壊数);n/a(入手不可); MM-cells(骨髄スメア中の全有核細胞の%としてカウントした多発性骨髄腫関連障害の細胞); ISS(MMの国際病期分類システム); T(BI-AB分析前の異なるMM処置レジメンの数); 診断; AL(アミロイド軽鎖アミロイドーシス); PCL(形質細胞白血病); PC(形質細胞腫); 発現レベル(多発性骨髄腫関連障害の細胞に対するFACSにより測定されるBI-ABエピトープ発現レベル: +++(極めて高い陽性)、++(高い陽性)、+(陽性)または-(陰性); 陽性MM細胞(FACSにより測定

される多発性骨髄腫関連障害のBI-ABエピトープ陽性細胞)。
【図２】ICAM-1(細胞間接着分子-1)の構造を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【０１６４】
(実施例)
(実施例1)実験データ
ICAM-1およびBI-ABエピトープは多発性骨髄腫関連障害で強く発現する
本発明者らは、フローサイトメトリーにより、多発性骨髄腫関連障害(形質細胞腫、形質細胞白血病および軽鎖アミロイドーシス)を有する患者の骨髄細胞上のBI-ABエピトープの発現を評価した(図1)。
【０１６５】
MMにおける多変数フローサイトメトリーについての欧州骨髄腫ネットワーク(European Myeloma Network)ガイドラインにしたがって、以下の表面抗原CD38、CD138、CD45およびCD56に対する蛍光抗体を使用し、λおよびκ軽鎖の細胞内染色により多発性骨髄腫関連障害のモノクローナル細胞を確認して、多発性骨髄腫関連障害の細胞を同定した。
【０１６６】
多発性骨髄腫関連障害を有する全患者が、多発性骨髄腫関連障害のほとんどの細胞上でBI-ABエピトープを発現していた(図1)。BI-ABエピトープは、一般的にこれらの細胞上で高度に発現しており、中央発現レベルは同患者の正常B細胞よりも10倍高かった。本発明者らは、ICAM-1が多発性骨髄腫関連障害の形質細胞の表面上で強く発現していると結論づける。
【０１６７】
BI-AB抗体は、例えば、WO2007/112110で以前に記載されており、本明細書で定義するそれぞれ配列番号7および8の重鎖可変領域および軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む(すなわち、本明細書で定義する配列番号1～6のCDRアミノ酸配列を含む)。
【０１６８】
(実施例2)代表的な医薬製剤
本発明の抗体を単独で投与することが可能であるが、この抗体を1種または複数の許容される担体と共に、医薬品または医薬製剤として提供することが好ましい。担体は、本発明の薬剤と適合性であり、そのレシピエントに有害でないという意味において「許容され」なければならない。典型的には、担体は、滅菌およびパイロジェンフリーの水または生理食塩水である。
【０１６９】
以下の実施例は、有効成分が本発明の抗体である、本発明による医薬品および医薬組成物を説明する。
【０１７０】
好ましくは、本発明の抗体を、各投与について0.1μg～1gの量で提供する。0.1μg～1gの量の抗体を含有する以下の代表的な医薬品および医薬組成物を調製することができることが認識されるであろう。例えば、抗体は、以下の代表的な医薬品および医薬組成物で示す量の10倍または100倍または200倍または500倍で存在することができ、残りの成分の量をそれに応じて変化させることができる。
【０１７１】
(実施例A)注射用製剤
有効成分　1mg
滅菌、パイロジェンフリーリン酸緩衝液(pH7.0)　～10ml
【０１７２】
有効成分をリン酸緩衝液(35～40℃)のほとんどに溶解し、次いで、既定の体積にし、滅菌ミクロポアフィルターを通して濾過して滅菌10ml琥珀色ガラスバイアル(1型)に入れ、滅菌栓およびオーバーシールで密閉する。
【０１７３】

(実施例B)筋肉内注射
有効成分　1mg
ベンジルアルコール　0.10g
Glucofurol 75(登録商標)　1.45g
注射用水　適量～3.00ml

【０１７４】
有効成分をグリコフロールに溶解する。次いで、ベンジルアルコールを添加および溶解し、水を添加して3mlにする。次いで、混合物を、滅菌ミクロポアフィルターを通して濾過し、滅菌3mlガラスバイアル(1型)中で密閉する。

【０１７５】
(実施例3)本発明の抗体、医薬品または医薬組成物を使用した、個体の多発性骨髄腫関連障害の処置
本明細書で定義する抗体、好ましくは代表的な抗体、BI-ABを含む本発明の医薬品を使用した処置のために、多発性骨髄腫関連障害を呈している個体を選択する。

【０１７６】
医薬品は、付随する実施例に定義するものから選択されることが好ましいであろう。

【０１７７】
本発明の医薬品の投与を、約0.02mg/ml～5mg/mlの間の抗体用量で非経口投与経路により行う。

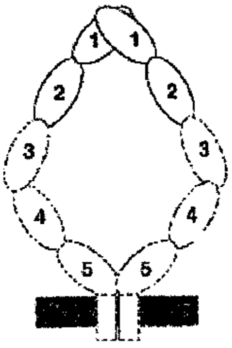
【０１７８】
多発性骨髄腫関連障害の症状が当業医師により認識される程度に軽減するまで、投与を3週間に1回～1日おきの間の頻度で繰り返す。

【図１】

患者特性										BI-ABエピトープ	
患者番号	年齢(歳)	性別	Ig	M成分(g/L)	骨破壊(n)	MM細胞(%)	ISS	T(n)	診断	発現レベル	陽性MM細胞(%)
1	61	M	IgA	7	2	24	-	0	AL	++	97
2	64	F	-	-	n/a	6	-	0	AL	+++	100
3	61	F	IgA	42	n/a	80	-	4	PCL	+++	76
4	75	M	IgG	18	>10	8	-	4	PCL	+	77
5	52	M	IgG	1	1	5	-	1	PC	++	93
6	60	F	IgG	4	1	2	-	1	PC	+++	100

【図２】

Figure 2



【配列表】
2014530209000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/069132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 A61P35/00
ADD. C07K16/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2012/007516 A1 (BIOINVENT INT AB [SE]; HANSSON MARKUS [SE]; FRENDEUS BJOERN [SE]) 19 January 2012 (2012-01-19) examples 3,4 figure 4 -----	1-32
X	WO 2010/112110 A1 (BIOINVENT INT AB [SE]; FRENDEUS BJOERN [SE]; VEITONMAEKI NIINA [SE]; M) 7 October 2010 (2010-10-07) examples claims -----	1-32
A	WO 2007/068485 A2 (BIOINVENT INT AB [SE]; FRENDEUS BJOERN [SE]; CARLSSON ROLAND [SE]) 21 June 2007 (2007-06-21) the whole document -----	1-32
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 November 2012	28/11/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Covone-van Hees, M

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/069132

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NISHIMOTO N ET AL: "INCOSTATIN M, LEUKEMIA INHIBITORY FACTOR, AND INTERLEUKIN 6 INDUCE THE PROLIFERATION OF HUMAN PLASMACYTOMA CELLS VIA THE COMMON SIGNALTRANSDUCER, GP130", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 179, no. 4, 1 April 1994 (1994-04-01), pages 1343-1347, XP000196980, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.179.4.1343 the whole document -----	1-32
A	TSUTANI HIROSHI ET AL: "Discordant LFA-1/ICAM-1 expression in a case of secondary plasma cell leukemia associated with subcutaneous plasmacytoma", AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY, vol. 42, no. 3, 1993, pages 299-304, XP002687396, ISSN: 0361-8609 the whole document -----	1-32

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/069132

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012007516 A1	19-01-2012	NONE	
WO 2010112110 A1	07-10-2010	EP 2401299 A1	04-01-2012
		JP 2012518664 A	16-08-2012
		US 2012087916 A1	12-04-2012
		WO 2010112110 A1	07-10-2010
WO 2007068485 A2	21-06-2007	AU 2006326267 A1	21-06-2007
		BR PI0619741 A2	11-10-2011
		CA 2632983 A1	21-06-2007
		CN 101360760 A	04-02-2009
		CN 102517252 A	27-06-2012
		EP 1960432 A2	27-08-2008
		EP 2468775 A1	27-06-2012
		JP 2009518052 A	07-05-2009
		KR 20080090393 A	08-10-2008
		NZ 569038 A	25-11-2011
		US 2009087427 A1	02-04-2009
		US 2009302806 A1	10-12-2009
		US 2011262461 A1	27-10-2011
		WO 2007068485 A2	21-06-2007
		ZA 200804864 A	30-09-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.　　　　　　　　　　ＦＩ　　　　　　　　　　　テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｑ　1/02　　(2006.01)　　Ａ６１Ｐ　35/02
　　　　　　　　　　　　　　　　Ｃ１２Ｑ　1/02

(81)指定国　　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(72)発明者　マルクス・ハンソン
スウェーデン・Ｓ－２４１・９３・エースレーブ・ゲルビゴルデ・（番地なし）

Ｆターム(参考)　4B063 QA19　QQ08　QQ79　QR48　QR77　QS33　QX02
4C085 AA13　AA14　BB11　EE01
4H045 AA11　AA20　AA30　BA10　CA40　DA76　EA28　EA51　EA54　FA74