

(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2019-513346

(P2019-513346A)

(43) 公表日 令和1年5月30日(2019.5.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13 Z N A	4 H 0 4 5
C O 7 K 16/42 (2006.01)	C O 7 K 16/42	
C O 7 K 19/00 (2006.01)	C O 7 K 19/00	
C O 7 K 14/765 (2006.01)	C O 7 K 14/765	
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62 Z	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-545438 (P2018-545438)
 (86) (22) 出願日 平成29年3月3日 (2017.3.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年8月29日 (2018.8.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/055011
 (87) 国際公開番号 W02017/149122
 (87) 国際公開日 平成29年9月8日 (2017.9.8)
 (31) 優先権主張番号 16158714.2
 (32) 優先日 平成28年3月4日 (2016.3.4)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 316005432
 モルフォシス・アーゲー
 ドイツ・8 2 1 5 2 ・プラネック・ゼンメル
 ヴァイシュトラッセ・7
 (74) 代理人 110001302
 特許業務法人北青山インターナショナル
 (72) 発明者 ヘルトレ, シュテファン
 ドイツ連邦共和国 8 2 2 9 1 マンメン
 ドルフ, ビバーフェルドシュトラッセ 3
 Fターム(参考) 4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 CA42
 DA70 DA76 EA51 FA74 GA26

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多発性骨髄腫におけるMタンパク質反応の臨床評価

(57) 【要約】

出願人は、MOR 2 0 2 に対する抗イディオタイプ抗体を開示しており、これは、ヒトアルブミンに融合した場合に、I F E において抗体をシフトさせたので、Mタンパク質臨床評価に対するMOR 2 0 2 のあらゆる潜在的干渉を軽減した。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗イディオタイプ抗体において、アルブミンまたはその機能的フラグメントに融合していることを特徴とする抗イディオタイプ抗体。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の抗イディオタイプ抗体において、前記抗イディオタイプ抗体は、アミノ酸配列

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGIS
GDPSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG
FAYWGQGTLVTVSS (配列番号7)

10

を含む可変重ドメイン、および
アミノ酸配列

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYQKPGQAPVLVIYGDSKRP
SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLG
Q (配列番号8)

を含む可変軽鎖ドメインを有する抗体に特異的であることを特徴とする抗イディオタイプ抗体。

20

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の抗イディオタイプ抗体において、前記抗イディオタイプ抗体は、

アミノ酸配列 Y S F S N Y W I S (配列番号 18) の H C D R 1、

アミノ酸配列 W M G I I D P A S S K T R Y S P S F Q G (配列番号 19) の H C D R 2、

アミノ酸配列 S R G A G M D Y (配列番号 20) の H C D R 3

を含む可変重鎖、および

アミノ酸配列 T G S S S N I G A G Y D V H (配列番号 21) の L C D R 1、

アミノ酸配列 L L I Y A D N N R P S (配列番号 22) の L C D R 2、

アミノ酸配列 G S Y D E S S N S M (配列番号 23) の L C D R 3

を含む可変軽鎖を含むことを特徴とする抗イディオタイプ抗体。

30

【請求項 4】

請求項 1 乃至 3 の何れか 1 項に記載の抗イディオタイプ抗体において、前記抗イディオタイプ抗体は、アミノ酸配列

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWISWVRQMPGKGLEWWMGIIDP
ASSKTRYSFSFQGGVTVISADKSIKSTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARSRGAGMDY
WGQGTLVTVSS (配列番号16)

40

の可変重鎖、および
アミノ酸配列

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYADNN
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCGSYDESSNSMVFGGGTKL
TVLGQ (配列番号17)

の可変軽鎖を含むことを特徴とする抗イディオタイプ抗体。

【請求項 5】

50

請求項 1 乃至 4 の何れか 1 項に記載の抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体において、前記重鎖は、アミノ酸配列

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWISWVRQMPGKGLEWMGII
 DPASSKTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYWCARSRGA
 GMDYWGGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
 VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
 PSNTKVDKRVEPKSDIDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQQCPF
 EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA
 DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPPLRVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL
 YEIARRHPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDEL RDEGKA
 SSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVH
 TECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEN
 DEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLL
 RLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLG
 EYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEF
 NAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFV
 EKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLVNSRHHHHHH (配列番号24)

10

20

を含むことを特徴とする抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 5 の何れか 1 項に記載の抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体において、前記軽鎖は、アミノ酸配列

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYADNN
 RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYCYCGSYDESSNSMVFGGGTKL
 TVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
 GVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE
 CS (配列番号25)

30

を含むことを特徴とする抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体。

【請求項 7】

請求項 1 乃至 6 の何れか 1 項に記載の抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体において、血液サンプルを評価するのに用いられることを特徴とする抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体。

40

【請求項 8】

核酸において、請求項 1 乃至 7 の何れか 1 項に記載の抗イディオタイプ抗体をコードすることを特徴とする核酸。

【請求項 9】

多発性骨髄腫または他の免疫グロブリン血症の処置を経験している患者から得られた血液サンプルを評価する方法において、

a) 前記患者から血液サンプルを得るステップと、

b) 前記血液サンプルを、請求項 1 乃至 7 の何れか 1 項に記載の抗イディオタイプ抗体

50

と共にインキュベートするステップと、

c) 免疫固定電気泳動 (I F E) を実行するステップと、

d) 前記 I F E の結果を報告するステップと

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の方法において、前記患者は、アミノ酸配列

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGIS
GDPSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG
FAYWGQGTLVTVSS (配列番号7)

10

を含む可変重ドメイン、および

アミノ酸配列

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYQKPGQAPVLVIYGDSKRP
SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLG
Q (配列番号8)

を含む可変軽鎖ドメインを有する抗体による処置を経験していることを特徴とする方法。

【請求項 11】

請求項 9 に記載の方法において、前記サンプルは、総 M タンパク質レベルについて評価されることを特徴とする方法。

20

【請求項 12】

抗イディオタイプ抗体において、アミノ酸配列

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGIS
GDPSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG
FAYWGQGTLVTVSS (配列番号7)

を含む可変重ドメイン、および

アミノ酸配列

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYQKPGQAPVLVIYGDSKRP
SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLG
Q (配列番号8)

30

を含む可変軽鎖ドメインを有する抗体に特異的であることを特徴とする抗イディオタイプ抗体。

【請求項 13】

多発性骨髄腫または他の免疫グロブリン血症の処置を経験している患者から得られた血液サンプルを評価する方法において、

a) 前記患者から血液サンプルを得るステップと、

b) 前記血液サンプルを、抗イディオタイプ抗体と共にインキュベートするステップと

、

c) 免疫固定電気泳動 (I F E) を実行するステップと、

d) 前記 I F E の結果を報告するステップと

を含み、

前記患者は、アミノ酸配列

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGIS
GDPSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG
FAYWGQGTLVTVSS (配列番号7)

40

を含む可変重ドメイン、および

50

アミノ酸配列

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYVYVYQQKPGQAPVLLVIYGDSKRP
 SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLG
 Q (配列番号8)

を含む可変軽鎖ドメインを有する抗体による処置を経験していることを特徴とする方法。

【請求項14】

請求項12に記載の抗体または請求項13に記載の方法において、前記抗イデオタイプ抗体は、

アミノ酸配列 Y S F S N Y W I S (配列番号18)のHCDR1、
 アミノ酸配列 W M G I I D P A S S K T R Y S P S F Q G (配列番号19)のHCDR2、
 アミノ酸配列 S R G A G M D Y (配列番号20)のHCDR3

を含む可変重鎖、および

アミノ酸配列 T G S S S N I G A G Y D V H (配列番号21)のLCDR1、
 アミノ酸配列 L L I Y A D N N R P S (配列番号22)のLCDR2、
 アミノ酸配列 G S Y D E S S N S M (配列番号23)のLCDR3

を含む可変軽鎖を含むことを特徴とする抗体または方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

多発性骨髄腫(MM)は、悪性形質細胞のクローン増殖に関わる血液癌である。MMは、米国において、最も一般的な悪性形質細胞腫瘍であり、2番目に一般的な血液悪性腫瘍である。米国での年齢調整発生率は、100,000人あたり5.5患者であり、年間発生率は、英国において100,000人あたりおよそ6から7人に達する。

【0002】

形質細胞は、免疫グロブリン(ガンマグロブリンとも呼ばれる)を生成し、これは、共に結合する重鎖(IgG、IgA、IgM、IgD、またはIgE)および軽鎖(カッパまたはラムダ)からなる。一血漿細胞が、免疫グロブリンのタイプ(例えば、IgAカッパまたはIgGカッパ)を生成する。通常、体は、種々の異なる形質細胞を含有する(「ポリクローナル」)ので、血清中の免疫グロブリンもまた、広範囲の様々なフォーマットおよび特異性を表す(ポリクローナル)。多発性骨髄腫の場合、悪性細胞は、1つのみまたは別個の少数のみの形質細胞のコピーであり、当該細胞によって分泌される免疫グロブリンは、モノクローナルであるとみなされる。

【0003】

このモノクローナル免疫グロブリンは、Mタンパク質またはパラプロテインと呼ばれ、重鎖(ほとんどはIgGまたはIgAであるが、IgM、IgD、またはIgEもある)および軽鎖(カッパまたはラムダ)または当該免疫グロブリンの切断型(truncated)形態からなってもよい。血清中のMタンパク質の増大は、B細胞悪性腫瘍、例えばMMを同定するのに用いられる。

【0004】

現在、複数の病期分類系が、多発性骨髄腫における反応の診断およびモニタリングに用いられている：a) Durie and Salmon Staging System、(b) 国際病期分類(International Staging System; ISS)および国際骨髄腫作業部会(International Myeloma Working Group; IMWG)。Durie and Salmon staging systemは、腫瘍細胞の質量、高い血清免疫グロブリン(Ig)Gのレベル、末端器官の損傷、および溶骨性骨病変を評価する特徴を包含する。ISSは、2-ミクログロブリンレベルおよび血清アルブミンレベルに基づいて、疾病負荷により重点を置

10

20

30

40

50

いている。IMWGは、分子の異常および細胞遺伝学的異常の双方を考慮しており、詳細には、経時的なMタンパク質の引下げが、最も重要な要因の1つであり、疾患の進行および処置の成功を評価するのに用いられている。

【0005】

多発性骨髄腫に特有のタンパク質発現として、モノクローナル(M)タンパク質濃度(IgG、IgA、IgA、IgD)、軽鎖濃度(カッパ[]およびラムダ[])が挙げられる)、異常2-ミクログロブリン、血清アルブミン、クレアチニン、およびヘモグロビンのレベルの増大、ならびに(5%以上の)骨髄形質細胞の発見が挙げられる。患者によって生成されるタンパク質(例えばMタンパク質)発現の測定は、多数の方法によって達成され得る。Mタンパク質を測定する試験として、24時間の蓄尿試験、尿タンパク質電気泳動(UPEP)、血清タンパク質電気泳動(SPEP)、免疫固定電気泳動(IFE)、および血清遊離軽鎖(sFLC)アッセイがある。

10

【0006】

CD38は、悪性形質細胞および他のリンパ球上に発現される抗原の例であるので、多発性骨髄腫および他の免疫グロブリン血症の処置における治療標的を代表する。CD38に起因する機能として、接着およびシグナル伝達事象におけるレセプタ媒介、ならびに(エクト型)酵素活性が挙げられる。エクト酵素として、CD38は、環状ADPRibose(cADPR)およびADPRの、またニコチンアミドおよびニコチン酸アデニンジヌクレオチドリン酸(NAADP)の形成のための基質として、NAD⁺を用いる。cADPRおよびNAADPは、Ca²⁺動員用の二次メッセンジャとして機能することが示されてきた。NAD⁺をcADPRに変換することによって、CD38は、細胞外NAD⁺濃度を調節し、それゆえに、NAD誘導細胞死(NCID)の調節によって、細胞生存を調節する。Ca²⁺を介したシグナル伝達に加えて、CD38シグナル伝達は、T細胞およびB細胞上の抗原レセプタ複合体、または他のタイプのレセプタ複合体、例えばMHC分子とのクロストークを介して起こり、このようにして、いくつかの細胞反応に、またIgGのスイッチングおよび分泌にも関与する。

20

【0007】

CD38に特異的な抗体が、多発性骨髄腫の処置用を開発中である。CD38に特異的な抗体が、国際公開第1999/62526号パンフレット(Mayo Foundation);国際公開第200206347号パンフレット(Crucell Holla nd);米国特許出願公開第2002164788号明細書(Jonathan Ellis)(その全体が参照によって組み込まれる);国際公開第2005/103083号パンフレット(MorphoSys AG)、米国特許出願第10/588,568号明細書(その全体が参照によって組み込まれる)、国際公開第2006/125640号パンフレット(MorphoSys AG)、米国特許出願第11/920,830号明細書(その全体が参照によって組み込まれる)、および国際公開第2007/042309号パンフレット(MorphoSys AG)、米国特許出願第12/089,806号明細書(その全体が参照によって組み込まれる);国際公開第2006099875号パンフレット(Genmab)、米国特許出願第11/886,932号明細書(その全体が参照によって組み込まれる);国際公開第2011154453A1号パンフレット(Genmab)、米国特許出願第13/702,857号明細書(その全体が参照によって組み込まれる);国際公開第08/047242号パンフレット(Sanofi-Aventis)、米国特許出願第12/441,466号明細書(その全体が参照によって組み込まれる);国際公開第2015066450号パンフレット(Sanofi)、米国特許出願第14/529,719号明細書(その全体が参照によって組み込まれる);国際公開第2012092616A1号パンフレットおよび国際公開第2012092612A1号パンフレット(武田薬品工業)、米国特許出願第13/341,860号明細書および米国特許出願第13/977,207号明細書(双方ともそれらの全体が参照によって組み込まれる)、ならびに国際公開第2014178820A1号パンフレット(Teva)に記載されている。

30

40

50

【0008】

MM患者における抗CD38抗体による処置は、多発性骨髄腫細胞によって生成されるMタンパク質の部分的な、または完全なクリアランスをもたらすことができる。血清タンパク質電気泳動(SPEP)および免疫固定電気泳動(IFE)は双方とも、多発性骨髄腫の患者において、モノクローナルタンパク質を同定し、かつその免疫型を特定するのに用いられる必須のアッセイである。最近の研究は、多発性骨髄腫の処置用に開発中の特定の治療抗体が、血清IFE上で容易に検出され、かつMタンパク質レベルの検出およびモニタリングに干渉し得ることを実証した(McCudden et al., *Clinical Chemistry*, 56:12; 1897-1904 (2010)、また、Genzen et al., *British Journal of Haematology* (2011) 155(1) 123-125も参照)。McCuddenらは、抗薬物抗体を伴うシルツキシマブ(抗IL-6抗体)とのインキュベーションにより、治療抗体シルツキシマブが内在性Mタンパク質から区別され得るように薬物電気泳動パターンがシフトされることを観察した。Janssenもまた、最近、類似のアプローチを用いて、IFEにおけるMタンパク質に対するダラツムマブの干渉を軽減するための臨床アッセイの開発を発表しており、これは、ビオチンタグまたはAlexa-fluorタグで理想的に標識されたマウス抗ダラツムマブ抗体を利用して、IFE上で複合体をシフトさせたものである。Axel, et al., *Development of a Clinical Assay to Mitigate Daratumumab, an IgG1k Monoclonal Antibody, Interference with Serum Immunofixation and Clinical Assessment of M-protein Response in Multiple Myeloma Poster Presented at the 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR), April 5-9, 2014, San Diego, California, USA*; また、van de Donk et al., *Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond, Immunological Reviews*, 270:95-112 (2016)も参照。

【0009】

しかしながら、これらのアプローチが、全ての治療抗体にとって十分であるというわけではない。国際骨髄腫作業部会(IMWG)の基準を満たす有効な臨床反応の記載を保証するために、SPEPおよびIFEに対するこの潜在的干渉を回避するような、各治療抗体に特異的な新規の軽減戦略が必要である。

【発明の概要】

【0010】

出願人は、本明細書中で、MOR202に対する抗イディオタイプ抗体を開示しており、これは、ヒトアルブミンに融合した場合に、IFEにおいて抗体をシフトさせたので、Mタンパク質ベースの臨床評価に対するMOR202のあらゆる潜在的干渉を軽減した。

【0011】

抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体は、MOR202の臨床開発設計に組み込まれて、Mタンパク質反応の臨床評価を増強することとなる。

【0012】

一態様は、MOR202に対する抗イディオタイプ抗体である。一態様において、抗イディオタイプ抗体は、ヒトアルブミンに融合する。実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、

アミノ酸配列YSFSNYWIS(配列番号18)のHC DR 1、

アミノ酸配列WMGIIDPASSKTRYSPSFQG(配列番号19)のHC DR 2、

アミノ酸配列SRGAGMDY(配列番号20)のHCDR3を含む可変重鎖、および

アミノ酸配列TGSSSNIGAGYDVH(配列番号21)のLCDR1、
アミノ酸配列LLIYADNNRPS(配列番号22)のLCDR2、
アミノ酸配列GSYDESSNSM(配列番号23)のLCDR3
を含む可変軽鎖を含む。

【0013】

一実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、ヒト抗体である。

【0014】

実施形態において、抗イディオタイプ抗体融合体は、以下のアミノ酸配列

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDPASSKTRY
SPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSRGAGMDYWGQGTLLTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSDIDAHKSEVAHRFKDLGEENFKAL
VLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETY
GEMADCCAKQEPERNECFMQHKKDDNPNLRLVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARR
HPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKASLQKF
GERAFKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLCADRADLAKYICEN
QDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGM
FLYEYARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQN
CELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDY
LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADIC
TLSEKERQIKKQATALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFEAEKGKLV
AASQAALGLVNSRHHHHHH(配列番号24)

の重鎖を含む。

【0015】

実施形態において、抗イディオタイプ抗体融合体は、以下のアミノ酸配列

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYADNNRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCGSYDESSNSMVFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSL
TPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(配列番号25)

の軽鎖を含む。

【0016】

一態様が、多発性骨髄腫または他の免疫グロブリン血症の処置を経験している患者から得られた血液サンプルを評価する、以下を含む方法である

- a) 前記患者から血液サンプルを得ること、
- b) 血液サンプルを抗イディオタイプ抗体と共にインキュベートすること、
- c) 免疫固定電気泳動(IFE)を実行すること、および
- d) IFEの結果を報告すること。

【0017】

実施形態において、患者は、MOR202による処置を経験している。

【0018】

実施形態において、サンプルは、総Mタンパク質レベルについて評価される。

10

20

30

40

50

【0019】

一態様が、例示される抗イディオタイプ抗体または例示される抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体をコードする核酸である。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】図1は、MOR202のアミノ酸配列を示す。

【図2A】図2Aは、MOR09292（MOR202に対する抗イディオタイプ抗体）ヒトアルブミン融合タンパク質のアミノ酸配列を示す。

【図2B】図2Bは、MOR09292（MOR202に対する抗イディオタイプ抗体）ヒトアルブミン融合タンパク質のアミノ酸配列を示す。

【図3】図3は、血清タンパク質電気泳動によって判定したタンパク質の分布についての典型的な標準パターンを示す。

【図4】図4は、モノクローナル免疫グロブリン血症として知られている障害に共通するガンマグロブリン帯域の病巣部位（focal region）において均質なスパイク様のピークを有するタンパク質の血清タンパク質電気泳動分布を示す。このピークは、均質なMタンパク質を生成する形質細胞の単一のクローンを表す。

【図5】図5は、健康なドナーの血清免疫固定電気泳動後のゲルの一例を示す。レーンE L P = 総タンパク質染色；レーンG = 抗IgG染色；レーンA = 抗IgA染色；レーンM = 抗IgM染色；レーンK = 抗カップ染色；レーンL = 抗ラムダ染色。

【図6】図6は、薬物無感作の健康なドナー（AおよびB）および薬物無感作のMM患者（CおよびD）由来のサンプルの血清免疫固定電気泳動を示す。MOR202でスパイクしていない、または様々な濃度にてスパイクしたサンプルを試験した（レーン1 = MOR202を加えなかった；レーン2 = MOR202を200 μg/mLにて加えた；レーン3 = MOR202を400 μg/mLにて加えた；レーン4 = MOR202を800 μg/mLにて加えた；レーン5 = MOR202を1200 μg/mLにて加えた）。点線で囲んだバンドは、MOR202スパイク後にのみ可視となって、それぞれの分子を表している。矢印で標示したバンドは、内在性Mタンパク質を表す。

【図7】図7は、生理食塩水中MOR202 + / - MOR09292 IgG1およびMOR09292 IgMのプレインキュベーションの血清免疫固定電気泳動を示す。生理食塩水中1200 μg/mL（AおよびB）または560 μg/mL（C）の一定濃度のMOR202を、そのイディオタイプ抗体MOR09292と共に、異なるフォーマットでプレインキュベートして、調製されたサンプルを、IFEにより分析した。A) + B) : MOR202およびMOR09292 IgG1（抗IgG染色（A）および抗ラムダ染色（B）を用いた）（レーン1 = MOR202；レーン2 = MOR09292 IgG1 2400 μg/mL；レーン3 = MOR202 + MOR09292 IgG1 600 μg/mL；レーン4 = MOR202 + MOR09292 IgG1 1200 μg/mL；レーン5 = MOR202 + MOR09292 IgG1 2400 μg/mL）。C) : MOR202およびMOR09292 IgM（抗IgG染色（レーン2～4）、抗ラムダ染色（レーン5～7）、および抗IgM染色（レーン8～10）を用いた）（レーン2 / 5 / 8 = MOR202；レーン3 / 6 / 9 = MOR09292 IgM 560 μg/mL；レーン4 / 7 / 10 = MOR202 + MOR09292 IgM 560 μg/mL；レーン1 = 血清サンプル中の一般的なバックグラウンドシグナリングを評価するために総タンパクについて染色した健康なドナー由来のヒト血清）。

【図8】図8は、生理食塩水およびヒト血清中MOR202 + / - MOR09292ヒトアルブミン融合体（MOR09292 - hAlb）のプレインキュベーションの血清免疫固定電気泳動を示す。生理食塩水（レーン2～3）または血清（レーン4～13）中1200 μg/mLの一定濃度のMOR202を、そのイディオタイプ抗体MOR09292 - hAlb有り、または無しで様々な比率にてプレインキュベートして、調製したサンプルを、IFEにより分析した（抗IgG染色（レーン2～8）または抗ラムダ染色（レーン9～13）を用いた）（レーン2 = MOR202；レーン3 = MOR202 + MOR0

10

20

30

40

50

9292-hA1b 2400 μg/mL; レーン4 = MOR202; レーン5 = MOR202 + MOR09292-hA1b 1200 μg/mL; レーン6 = MOR202 + MOR09292-hA1b 1800 μg/mL; レーン7 = MOR202 + MOR09292-hA1b 2400 μg/mL; レーン8 = MOR202 + MOR09292-hA1b 3600 μg/mL; レーン9 = MOR202; レーン10 = MOR202 + MOR09292-hA1b 1200 μg/mL; レーン11 = MOR202 + MOR09292-hA1b 1800 μg/mL; レーン12 = MOR202 + MOR09292-hA1b 2400 μg/mL; レーン13 = MOR202 + MOR09292-hA1b 3600 μg/mL; レーン1 = 一般的なバックグラウンドシグナリングを評価するために総タンパクについて染色した健康なドナー由来のヒト血清)。

10

【発明を実施するための形態】

【0021】

定義

用語「抗イディオタイプ」は、抗体の可変領域に結合するタンパク質またはペプチドを記述する。抗イディオタイプタンパク質は、抗体であり得る。例えば、抗体MOR09292は、MOR202の可変領域に結合する。

【0022】

用語「抗体」は、抗体フラグメントを含む。抗体は、あらゆるアイソタイプのモノクローナル抗体、例えば、IgG、IgM、IgA、IgD、およびIgEを含む。IgG抗体は、2つの同一の重鎖および2つの同一の軽鎖からなり、これらはジスルフィド結合によって結合される。抗体の重鎖および軽鎖は、定常領域および可変領域を含有する。各可変領域は「相補性決定領域」(「CDR」)または「超可変領域」と呼ばれる3つのセグメントを含有し、それらは主に、抗原のエピトープへの結合を担っている。それらは、N末端から順次数えられて、CDR1、CDR2、およびCDR3と呼ばれる。CDRの外側の可変領域のより高度に保存された部分は、「フレームワーク領域」と呼ばれる。「抗体フラグメント」は、Fv、scFv、dsFv、Fab、Fab' F(ab')₂のフラグメント、または他のフラグメントを意味し、これらは、少なくとも1つの可変重鎖または可変軽鎖を含有し、それぞれCDR領域およびフレームワーク領域を含有する。

20

【0023】

「CDR」は本明細書中で、Chothiaら、Kabatら、または内部のナンバリング規則(internal numbering convention)によって定義される。Chothia C, Lesk AM. (1987) Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins. J Mol Biol., 196(4): 901-117 (その全体が参照によって組み込まれる)参照。Kabat E. A, Wu T. T., Perry H. M., Gottesman K. S. and Foeller C. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest. 5th edit., NIH Publication no. 91-3242, US Dept. of Health and Human Services, Washington, DC (その全体が参照によって組み込まれる)参照。

30

40

【0024】

「VH」は、抗体または抗体フラグメントの免疫グロブリン重鎖の可変領域を指す。「VL」は、抗体または抗体フラグメントの免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。

【0025】

「Fc領域」は、抗体の定常領域を意味し、それはヒトにおいて、IgG1、2、3、4サブクラスまたは他のものであってよい。ヒトFc領域の配列は、IMGT, Human IGH C-REGIONS, <http://www.imgt.org/ligmdb/> (2016年2月22日に検索)で入手可能である。

【0026】

50

本明細書中で用いられる「ヒト抗体」または「ヒト抗体フラグメント」は、フレームワーク領域およびCDR領域の双方がヒト起源の配列に由来する可変領域を有する抗体および抗体フラグメントを含む。さらに、抗体が定常領域を含有するならば、定常領域もまた、そのような配列に由来する。

【0027】

「特異的な」は、抗原を認識するタンパク質を記述し、そのような抗原と、1つまたは複数の参照抗原とを識別することができる。この能力は、標準的なELISAアッセイによって同定され得る。典型的には、特異性の判定は、単一の参照抗原ではなく、一組の約3から5個の無関係な抗原、例えば粉乳、BSA、トランスフェリン等を用いることによって実行される。

10

【0028】

「血液サンプルを評価」は、方法に最も関連した血液または血液サンプルの一部を評価することを意味する。現在、免疫固定電気泳動が、血液の血清成分になされている。しかしながら、将来、異なる血液成分が評価されるならば、本発明は、その血液成分を評価する方法に向けられる。血液成分として、例えば、血漿、血清、細胞、例えば赤血球および白血球、ならびに血小板が挙げられる。血漿として、タンパク質、例えばグロブリン、および凝固因子、ならびに塩、糖、脂肪、ホルモン、およびビタミンが挙げられる。

【0029】

免疫グロブリン血症は、血清免疫グロブリンレベルが非常に増大する症状である。これは、ポリクローナル（主要な免疫グロブリンクラスが全て増大）またはモノクローナル（均質な単一免疫グロブリンが増大）と分類され得る。

20

【0030】

ポリクローナル免疫グロブリン血症は、免疫系の慢性刺激に由来する。したがってこれは、慢性膿皮症；慢性ウィルス感染症、慢性細菌感染症、もしくは慢性真菌感染症；肉芽腫細菌病；膿瘍；慢性寄生虫感染症；慢性リケッチア病、例えば熱帯イヌ科動物汎血球減少症；慢性免疫疾患、例えば全身性紅斑性狼瘡、慢性関節リウマチ、および筋炎によって；または一部の腫瘍形成によって引き起こされ得る。多くの場合、明らかな素因はない。一部の動物において、免疫グロブリン血症は最初、単一の免疫グロブリンクラス（通常IgG）の優勢のため、モノクローナルであり得る。

【0031】

モノクローナル免疫グロブリン血症は、大量の単一免疫グロブリンタンパク質の生成によって特徴付けられる。モノクローナル免疫グロブリン血症は、良性であり（すなわち、原因となる疾患を伴わない）、またはより一般的には、免疫グロブリン分泌腫瘍を伴う。モノクローナル抗体を分泌する腫瘍は、形質細胞（骨髄腫）に由来する。骨髄腫は、あらゆる免疫グロブリンクラス、または免疫グロブリンのサブユニットもしくはフラグメント（軽鎖または重鎖）の無傷タンパク質を分泌することができる。モノクローナル免疫グロブリン血症の例として、以下が挙げられる：ホジキン病；多発性骨髄腫の変異形、例えば、骨の孤立性形質細胞腫、髄外性形質細胞腫、形質細胞白血病、および非分泌骨髄腫、リンパ増殖性障害、例えばワルデンストレームマクログロブリン血症およびリンパ腫；重鎖病（ λ 、 μ ）；ならびにアミロイド症。

30

40

【0032】

用語「CD38」は、以下の同義語を有する、CD38として知られているタンパク質を指す：ADP-リボシルシクラーゼ1、cADPrヒドロラーゼ1、環状ADPリボースヒドロラーゼ1、T10。

【0033】

ヒトCD38は、以下のアミノ酸配列を有する：

MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVVLAVVVPRWRQQWSGPGTT
 KRFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTV
 PCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLGLYADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRK
 DCSNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDWHVMLNGSRKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTL
 EAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIIKRNIQFCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI

(配列番号1)

【 0 0 3 4 】

10

抗CD38抗体「MOR202」のアミノ酸配列が、図1に示される。「MOR202」および「MOR03087」は、図1に示される抗体を記述する同義語として用いられる。

【 0 0 3 5 】

MOR202可変重ドメインをコードするDNA配列は、以下の通りである：

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCC
 TGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGATTTACCTTTTCTTATTATATGAATTGGGTGC
 GCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGGTATCTCTGGTGATCCTAGCAA
 TACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAA
 CACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG
 CGCGTGATCTTCCTCTTGTTTATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTG
 ACGGTTAGCTCA (配列番号2)

20

【 0 0 3 6 】

MOR202可変軽ドメインをコードするDNA配列は、以下の通りである：

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGC
 GCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATCTTCGTCATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAA
 ACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTTGATTTATGGTGATTCTAAGCGTCCCTCAGGCATCC
 CGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCAC
 TCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTATACTGGTGGTGCTTCTCTTG
 TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGCCAG (配列番号3)

30

【 0 0 3 7 】

MOR202は、国際公開第2007/042309号パンフレット、米国特許出願第12/089,806号明細書(その全体が参照によって組み込まれる)に開示されている。米国特許出願第12/089,806号明細書において、MOR202は、配列番号21に相当する可変重鎖および配列番号51に相当する可変軽鎖を含む抗体であり、MOR202をコードする核酸は、可変重鎖配列番号6および可変軽鎖配列番号36である。

40

【 0 0 3 8 】

MOR202は現在、再発した/難治性の骨髄腫の患者において、第1/2a相試験で試験されている。当該研究は、単剤療法として、かつボマリドミドおよびレナリドマイド、ならびにデキサメタゾンと組み合わせて、MOR202の安全性および予備的有効性を評価している。

【 0 0 3 9 】

抗体MOR09292は、MOR202に対する抗イディオタイプ抗体であり、以下の核酸配列によってコードされている：

VH：

50

CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAA
TTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTTCTAATTATTGGATTTCTTGGGTGCGCCAGA
TGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGGCTTCTAGCAAGACCCG
TTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCG
CGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGT
TCTCGTGGTGCTGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
(配列番号4)

10

V L :

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCCAGGTCAGCGTGTGACCA
TCTCGTGTACGGGCAGCAGCAGCAACATTGGTGCTGGTTATGATGTGCATTGGTACCAG
CAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTGATAATAATCGTCCCTCAGG
CGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACG
GGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTTCTTATGATGAGTCTTCTAA
TTCTATGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG (配列番号5)

20

【 0 0 4 0 】

MOR09292 - VH - CH1 __ H S A __ 6 H i s (リーダ配列なし) (MOR0
9292 - h A 1 b 重鎖) をコードするDNA :

CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAA
 TTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTTCTAATTATTGGATTTCTTGGGTGCGCCAGA
 TGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGGCTTCTAGCAAGACCCG
 TTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCG
 CGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGT
 TCTCGTGGTGTGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAG
 CCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
 GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT
 GTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAG
 TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA
 CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG
 AGTTGAGCCCAAATCTGATATCGACGCCACAAGAGCGAGGTGGCCACCGGTTTAAG
 GACCTGGGCGAGGAAAACCTCAAGGCCCTGGTGCTGATCGCCTTCGCCCAGTACCTGC
 AGCAGTGCCCTTCGAGGACCACGTGAAGCTCGTGAACGAAGTGACCGAGTTCGCCAA
 GACCTGCGTGGCCGATGAGAGCGCCGAGAAGTGCACAAAGAGCCTGCACACCCTGTT
 CGGCGACAAGCTGTGTACCGTGGCCACCCTGAGAGAAACCTACGGCGAGATGGCCGA
 CTGCTGCGCCAAGCAGGAACCCGAGAGGAACGAGTGCTTCTGCAGCACAAGGACGA
 CAACCCCAACCTGCCCAGACTCGTGCGGCCCGAAGTGGACGTGATGTGCACCGCCTTC
 CACGACAACGAGGAAACCTTCTGAAGAAGTACCTGTACGAGATCGCCAGACGGCACC
 CCTACTTCTACGCCCCCGAGCTGCTGTTCTTCGCCAAGCGGTACAAGGCCGCCTTCAC
 CGAGTGTTGCCAGGCCGCCGATAAGGCCGCTTGCCTGCTGCCTAAGCTGGACGAGCT
 GAGGGATGAGGGCAAGGCCAGCTCTGCCAAGCAGAGACTGAAGTGCGCCAGCCTGCA
 GAAGTTCGGCGAGCGGGCCTTTAAAGCCTGGGCCGTGGCTAGACTGAGCCAGAGATTC
 CCCAAGGCCGAGTTTGCCGAGGTGTCCAAGCTCGTGACCGACCTGACCAAGGTGCACA
 CCGAGTGCTGTCACGGCGACCTGCTGGAATGCGCCGACGACAGAGCCGATCTGGCCA
 AGTACATCTGCGAGAACCAGGACAGCATCAGCAGCAAGCTGAAAGAGTGCTGCGAGAA
 GCCTCTGCTGGAAAAGAGCCACTGTATCGCCGAGGTGGAAAACGACGAGATGCCCGCC
 GATCTGCCTTCTCTGGCCGCCGACTTCGTGGAAAGCAAGGACGTGTGCAAGAACTACG
 CCGAGGCCAAGGATGTGTTCTGGGCATGTTTCTGTATGAGTACGCCCGCAGACACCC
 CGACTACAGCGTGGTGTGCTGCTGAGACTGGCCAAAACCTACGAGACAACCCTGGAA
 AAGTGCTGTGCCGCCGCTGACCCCCACGAGTGTTACGCCAAGGTGTTGACGAGTTCA
 AGCCACTGGTGGAAGAACCCCAAGAACCTGATCAAGCAGAATTGCGAGCTGTTGAGCA
 GCTGGGCGAGTACAAGTTCCAGAACGCCCTGCTCGTGCGGTACACCAAGAAAGTGCCC
 CAGGTGTCCACCCCCACCCTGGTGGAAAGTGTCGCCGAACCTGGGCAAAGTGGGCAGC
 AAGTGCTGCAAGCACCCCTGAGGCCAAGAGAATGCCCTGCGCCGAGGACTACCTGTCTG
 TGGTGTGAACCAGCTGTGCGTGTGCACGAGAAAACCCCGTGTCCGACAGAGTGAC
 CAAGTGCTGTACCGAGAGCCTCGTGAACAGACGGCCCTGCTTCAGCGCCCTGGAAGTG
 GATGAGACATACGTGCCCAAAGAGTTCAACGCCGAGACATTACCTTCCACGCCGACAT
 CTGCACCCTGTCCGAGAAAGAGCGGCAGATCAAGAAACAGACCCGCTCTGGTGGAACTC
 GTGAAGCACAAGCCCAAGGCCACCAAGAACAGCTGAAGGCCGTGATGGACGACTTCG
 CCGCCTTTGTGGAAAAATGCTGCAAGGCCGATGACAAAGAGACATGCTTCGCCGAAGA
 GGGCAAGAACTGGTGGCCGCCTCTCAGGCTGCTCTGGGACTGGTTAACTCTAGACAC
 CATCACCATCACCAT (配列番号26)

10

20

30

40

【 0 0 4 1 】

MOR09292-VL-ラムダ(リーダー配列なし)(MOR09292-hA1b
 軽鎖)をコードするDNA:

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCA
 TCTCGTGTACGGGCAGCAGCAGCAACATTGGTGCTGGTTATGATGTGCATTGGTACCAG
 CAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAACTTCTGATTTATGCTGATAATAATCGTCCCTCAGG
 CGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACG
 GGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTTCTTATGATGAGTCTTCTAA
 TTCTATGGTGTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCC
 CCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACAC
 TGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGA
 TAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAAC
 AAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAAGTCCCACAGAA
 GCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTA
 CAGAATGTTCA (配列番号27)

10

【 0 0 4 2 】

ヒトアルブミンは、以下のアミノ酸配列（シグナル配列を含む）を有する：

MKWVTFISLLFLFSSAYSARGVFRDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQQCPF
 EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQEP
 ERNECFLLQHKDDNPPLRVLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF
 FAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAV
 ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLLK
 ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYAR
 RHPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCSELF
 QLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV
 LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL
 SEKERQIKKQ TALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF AE EGKLV
 AASQAALGL (配列番号6)

20

30

【 0 0 4 3 】

多発性骨髄腫についての国際骨髄腫作業部会（IMWG）の統一効果判定規準（Uniform Response Criteria）は、以下の通りである：

反応	IMWG 基準
sCR	以下で定義されるCRおよび正常なFLC比、 および免疫組織化学 または免疫蛍光による 骨髄中のクローン細胞の不在
CR	血清および尿でのネガティブ免疫固定、 ならびに骨髄における あらゆる軟組織形質細胞腫の消滅 および< 5%の形質細胞
VGPR	電気泳動でなく免疫固定によって検出可能な 血清および尿Mタンパク質、 または 血清Mタンパク質の $\geq 90\%$ の引き下げ および尿Mタンパク質レベル< 100 mg/24時
PR	血清Mタンパク質の $\geq 50\%$ の引下げ、 および24時間での尿Mタンパク質の $\geq 90\%$ の、 または< 200 mg/24時の引下げ

10

20

	<p>血清および尿Mタンパク質が測定不能であるならば、関係するFLCレベルと関係しないFLCレベルとの差異の$\geq 50\%$の低下が、Mタンパク質基準の代わりに必要とされる</p> <p>血清および尿Mタンパク質が測定可能でなく、そして血清遊離軽鎖アッセイも測定可能でないならば、形質細胞の$\geq 50\%$の引下げが、Mタンパク質の代わりに必要とされるが、ベースライン骨髄形質細胞パーセンテージが$\geq 30\%$であることを条件とする</p> <p>先の一覧にされた基準に加えて、ベースラインで存在するならば、軟組織形質細胞腫のサイズの$\geq 50\%$の引下げも必要とされる</p>	10
安定した疾患	<p>CR、VGPR、PR、または進行性の疾患の基準を満たさない</p>	20
進行性の疾患	<p>以下のいずれか1つまたは複数における最も低い反応値からの$\geq 25\%$の増大: 血清M成分および/または(絶対的増大は、≥ 0.5 g/dLでなければならない)6 尿M成分および/または(絶対的増大は、≥ 200 mg/24時でなければならない) 測定可能な血清および尿Mタンパク質レベルでない患者においてのみ;関係するFLCレベルと関係しないFLCレベルとの差異。 絶対的増大は、> 10 mg/dLでなければならない 骨髄形質細胞パーセンテージ; 絶対的パーセンテージは、$\geq 10\%$でなければならない7 新しい骨病変または軟組織形質細胞腫の明確な発達、または 既存の骨病変または軟組織のサイズの明確な増大 形質細胞腫 専ら形質細胞増殖障害に起因し得る 高カルシウム血症の進行 (補正された血清カルシウム> 11.5 mg/dL または2.65 mmol/L)</p>	30
再発	<p>臨床再発は、以下の1つまたは複数が必要とする: 疾患および/または末端臓器機能障害(CRABの特徴)の増大の直接的指標。 これは、進行または無増悪生存までの期間計算に用いられないが、 ここで、場合によっては報告され得、 または臨床実践に用いられる何かとして、 一覧にされる</p>	40

	<ol style="list-style-type: none"> 1.新しい軟組織形質細胞腫 または骨病変の発達 2.既存の形質細胞腫 または骨病変のサイズの 明確な増大。 明確な増大は、 測定可能な病変のクロス直径の 積の総計によって 順次測定される50% (そして、少なくとも1 cm)の増大として 定義される 3.高カルシウム血症(> 11.5 mg/dL) [2.65 mmol/L] 4. ≥ 2 g/dL [1.25 mmol/L]の ヘモグロビンの減少 5.血清クレアチニンの 2 mg/dL以上[177 mol/L以上]の上昇
--	---

10

【0044】

電気泳動は、タンパク質を、その生化学的特性に基づいて分離する方法である。血清が、特定の媒質上に置かれて、電荷が加えられる。タンパク質の正味の電荷（正または負）ならびにサイズおよび形状が、種々の血清タンパクを区別するのに一般的に用いられる。

20

【0045】

血清タンパク質電気泳動のいくつかのサブセットが利用可能である。当該サブセットの名前は、種々の血清成分を分離して区別するのに用いられる方法に基づく。ゾーン電気泳動において、例えば、様々なタンパク質サブタイプが、アガー、セルロース、または他の植物材料から製造されるゲル上の別個の物理的位置に置かれる。タンパク質は染色されて、その濃度が電子工学的に算出されて、種々のタンパク質の絶対量および相対量に関するグラフィックデータが提供される。免疫固定および/または免疫蛍光をもたらす免疫学的に活性な剤による染色によって、タンパク質サブタイプの更なる分離が達成される。

30

【0046】

血清タンパク質電気泳動結果のパターンは、2種類の主要なタンパク質：アルブミンおよびグロブリンの分画によって決まる。血清の主要なタンパク質成分、アルブミンは、正常な生理学的条件下で、肝臓によって生成される。グロブリンは、総血清タンパク含量のより小さい画分を構成する。当該タンパク質のサブセットおよびその相対量は、ほとんどの場合、血清タンパク質電気泳動の解釈の主要な焦点である。

【0047】

血清タンパク質電気泳動で観察される最も大きなピーク、アルブミンは、正の電極の最も近くに位置決めされる。次の5つの成分（グロブリン）は、アルファ1、アルファ2、ベータ1、ベータ2、およびガンマと標識される。これらの成分についてのピークは、負極の近くに出現し、ガンマピークが当該電極に最も近い。

40

【0048】

図3は、血清タンパク質電気泳動によって判定したタンパク質の分布についての典型的な標準パターンを示す。

【0049】

アルブミンバンドは、ヒト血清の最も大きなタンパク質成分を表す。アルブミンレベルは、肝臓によるタンパク質の生成がより少ない、または当該タンパク質の損失もしくは分解が増大する状況下で、低下する。栄養失調、重大な肝疾患、腎性損失（例えば、ネフローゼ症候群における）、ホルモン治療、および妊娠が、低いアルブミンレベルの原因となり得る。熱傷もまた、低いアルブミンレベルをもたらす。アルブミンのレベルは、例えば、血清水が相対的に引き下げられた（例えば脱水）患者において、増大する。

50

【 0 0 5 0 】

ゲルの負の部分（すなわち負極）に移ると、次のピークは、アルファ1成分およびアルファ2成分に関係する。アルファ1タンパク質画分は、アルファ1 - アンチトリプシン、甲状腺結合グロブリン、およびトランスコルチンで構成される。悪性腫瘍および急性炎症（急性相反応物質に由来する）は、アルファ1タンパク質バンドを増大させ得る。アルファ1タンパク質バンドの縮小が、肝疾患の結果としてのアルファ1 - アンチトリプシンの欠乏またはグロブリンの生成の低下のため、起こり得る。セルロプラスミン、アルファ2 - マクログロブリン、およびハプトグロビンは、アルファ2タンパク質バンドに寄与する。アルファ2成分は、急性相反応物質として増大する。

【 0 0 5 1 】

ベータ画分は、1および2と標識された2つのピークを有する。ベータ1は、ほとんどの場合、トランスフェリンで構成され、ベータ2は、ベータ - リボプロテインを含有する。Ig A、Ig M、および時折Ig Gもまた、補体タンパク質と共に、ベータ画分内で同定され得る。

【 0 0 5 2 】

臨床的な関心のほとんどは、血清タンパク質スペクトルのガンマ領域に集中する。なぜなら、免疫グロブリンがこの領域に泳動されるからである。免疫グロブリンは多くの場合、電気泳動スペクトルの至る所で見出され得る点に留意する必要がある。C反応性タンパク質（CRP）が、ベータ成分とガンマ成分との間の領域内に位置決めされる。

【 0 0 5 3 】

多くの症状が、ガンマ領域の増大を引き起こし得るが、いくつかの疾患状態は、ガンマグロブリン帯域の病巣部位において均質なスパイク様のピークを引き起こす（図4）。このいわゆる「モノクローナル免疫グロブリン血症」は、均質なMタンパク質、例えばMMを生成する形質細胞それぞれの単一の、または極めて少ないクローンの増殖によって特徴付けられる一群の障害を構成する。

【 0 0 5 4 】

免疫固定電気泳動（IFE）は、不溶性の複合体を、加えられたモノクローナル検出抗体試薬またはポリクローナル検出抗体試薬で形成することによって、タンパク質を電気泳動後に固定することができる技術である。これは、以下の4つの工程において実行される：

- 1) 電気泳動によるタンパク質の分離。
- 2) 電気泳動にかけたタンパク質の免疫固定（免疫沈降） - 適切な電気泳動の泳動トラックを、個々の抗血清で覆う。抗血清は、ゲル中に拡散して、対応する抗原を、存在する場合には析出させる。参照トラック中のタンパク質を、固定剤で固定する。
- 3) 析出しなかった、可溶性のタンパク質を、プロットイングおよび洗浄によってゲルから除去する。抗原 - 抗体複合体の析出を、ゲルマトリックス内にトラップする。
- 4) 析出したタンパク質を、染色（例えばアシッドバイオレット染色）によって視覚化する。

【 0 0 5 5 】

疑わしいモノクローナル成分を検出して同定するために、サンプルは、並行したいくつかのトラックにおいて同時に電気泳動にかけられる（図参照）。電気泳動の後、ELPトラックは、参照（総タンパク質固定を含有する）として機能して、血清サンプルのタンパク質の完全な電気泳動パターンを提供する。残りのトラックは、モノクローナル成分の特徴付けを、通常ヒトIg G、Ig A、およびIg Mの重鎖に対する、かつ遊離したカップ軽鎖およびラムダ軽鎖ならびに結合したカップ軽鎖およびラムダ軽鎖に対する抗血清との反応から、または反応の欠如から、可能にする。他の抗血清（例えば抗Ig D等）も可能である。次に、免疫固定されたバンドは、参照パターンにおける疑惑のバンドと比較される - 対応するバンドは、泳動位置が同じであるはずである。

【 0 0 5 6 】

図5は、血清免疫固定電気泳動後のゲルの例を示す。健康なドナー由来の血清サンプル

10

20

30

40

50

が、ゲル電気泳動により並行して6倍に分離されたが、各レーンが、異なる試薬で染色された。染色後、非複合化タンパク質が、プロッティングおよび洗浄によって除去された。レーンE L P = 総タンパク染色；レーンG = 抗I g G染色；レーンA = 抗I g A染色；レーンM = 抗I g M染色；レーンK = 抗カップ染色；レーンL = 抗ラムダ染色

【実施例】

【0057】

材料および方法 I F E

S e b i aの半自動化アガロースゲル電気泳動系H y d r a s y sおよびH y d r a s y s 2を用いて、かつS e b i aのM a x i k i t H y d r a g e l 9 I Fを用いて、免疫固定を実行した。キットは、免疫固定電気泳動によるヒト血清中の免疫グロブリンの検出用に設計されており、必要な試薬および材料を全て、すなわち、アガロースゲル、緩衝ストリップ(b u f f e r e d s t r i p s)、希釈剤、アシッドバイオレット染色剤、抗血清(例えば、I g G、I g A、I g M、カップおよびラムダ)、固定溶液、およびアプリケーションを含有する。

10

【0058】

Mタンパク質分析に及ぼすM O R 2 0 2の影響を評価するために、健康なドナーおよびMM患者由来の血清サンプルを、M O R 2 0 2で様々な濃度にてスパイクして、室温(R T)にて少なくとも15分間インキュベートした。その後、M O R 2 0 2でスパイクした、またはスパイクしていないサンプルを、I F Eを用いて分析して、ゲルを、抗I g G抗血清または抗ラムダ抗血清(双方の染色試薬とも、M O R 2 0 2に結合することができる)で染色した。双方の染色において、M O R 2 0 2は、200 μg / mLにて試験した最も低い濃度にて既に検出された。このことは、この薬物血清レベルでの、またはさらにそれ未満でのI F E干渉を示唆している(図6)。

20

【0059】

I F EにおけるM O R 2 0 2関連アッセイシグナルと内在性Mタンパク質スパイクを区別するために、M O R 2 0 2含有サンプルをM O R 2 0 2特異的抗イディオタイプ抗体(M O R 0 9 2 9 2)と共にプレインキュベートする方法を試験した。当該方法の目的は、M O R 2 0 2関連I F Eアッセイシグナルを泳動して、M O R 0 9 2 9 2と共にプレインキュベーションした、またはしていないサンプルを比較するので、M O R 2 0 2関連アッセイシグナルを明確に同定することができることを実証することであった。泳動距離が、検出されるほど十分に大きいかを評価するために、生理食塩水中にM O R 2 0 2を含有するサンプルを調製して、M O R 0 9 2 9 2有り、または無しでプレインキュベートした。抗イディオタイプ抗体を生成して、I g G 1抗体フォーマット中で、およびI g M抗体フォーマット中で試験した。M O R 2 0 2を1200 μg / mLの一定の濃度にして、試験サンプルを調製して、種々の濃度の2つのM O R 0 9 2 9 2変異体無し、または有りて60分間プレインキュベートした。その後、サンプルを分析して、I F Eゲルを、抗I g G抗血清または抗ラムダ抗血清で染色した。結果は、試験サンプルを種々の形態のM O R 0 9 2 9 2と共にプレインキュベートした場合に、臨床サンプル評価に適したM O R 2 0 2薬物スパイクの許容可能な泳動距離が観察され得ないというものであった(図7)。驚くべき発見は、薬物抗体単独と比較して、薬物/抗体複合体のサイズをおよそ3倍(M O R 0 9 2 9 2 - I g G)に、または7倍(M O R 0 9 2 9 2 - I g M)に増大させた場合でさえ、複合体の分子量変化は、アッセイシグナルの妥当なシフト(すなわち泳動パターンの変化)とならないことを実証したことである。

30

40

【0060】

これらの結果に基づいて、M O R 0 9 2 9 2 - F a bフラグメントをヒトアルブミンに遺伝的に融合させて(M O R 0 9 2 9 2 - h A 1 b)、イディオタイプ抗体の更なる変異体を生成した。新しい変異体は、薬物抗体単独と比較して、薬物-抗体複合体のサイズを最大2.6倍増大させた。より重要なことに、ヒト血清アルブミンの組込みは、複合体の正味の電荷を全体的に低くした。サンプルの調製および試験を、先に述べたように実行した。結果として、M O R 2 0 2 / M O R 0 9 2 9 2 - h u A 1 b複合体の明確なシフトが

50

、MOR202単独のアッセイシグナルと比較した場合に、観察され得る。図8参照。

【0061】

MOR09292-hA1bをサンプルの前処理に用いる改変IFEアッセイを、MOR202の臨床開発に組み込んだ。したがって、当該アッセイは、Mタンパク質分析を担う中央検査機関にて確認されて、「免疫固定(IFE)反射アッセイ(Immunofixation Reflex Assay)」として試験戦略に導入された。MOR202関連シグナルとMタンパク質関連シグナルを識別するために、例えば以下の2つの条件が満たされる場合に、IFE反射アッセイを、通常血清IFEおよび血清タンパク質電気泳動(SPE)に加えて実行した：

a) Mタンパク質濃度前処理と比較して、少なくとも40%の血清Mタンパク質レベルの引下げ、および

b) 残されたMタンパク質スパイクの少なくとも1つが、薬物抗体MOR202の特性(すなわち、IFEにおけるIgG/ラムダポジティブ染色)と同じである。

【0062】

臨床研究MOR202C101の範囲内でのIFE反射アッセイの使用および結果についてのケーススタディ

多発性骨髄腫患者をMOR202で処置する第1の臨床研究(MOR202C101)の範囲内で、血清Mタンパク質レベルの86%の引下げが観察された後に、IFE反射アッセイを患者19007に施した。当該患者について、同定したMタンパク質スパイクを、IFEによって、IgG/ラムダポジティブとして記述した。これは、MOR202について知られているのと同じ分子特性である。SPEを実行して、1または2g/Lの潜在的Mタンパク質の残留濃度を、2016年1月12日および2016年2月19日に検出した。IFE反射アッセイは、このアッセイシグナルが専ら、MOR202干渉によって引き起こされるので、Mタンパク質は関係しないことを実証し得た(表1の要約ラボ結果を参照)。当該結果は、新たに確立されたIFE反射アッセイが、Mタンパク質、従って疾患関連アッセイシグナルとMOR202処置関連アッセイシグナルを明確に識別し得る方法を実証している。

10

20

一実施形態が、以下のアミノ酸配列を含む可変重ドメイン

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPSTY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAIWGQGTLVTVSS
(配列番号7)

および

以下のアミノ酸配列を含む可変軽鎖ドメイン

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYWYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISGTQAEDEADYQCQTYTGGASLVFVGGGTKLTVLGQ (配列番号8)

10

を有する抗体に特異的である抗イディオタイプ抗体である。

【0066】

一態様が、以下のアミノ酸配列を含む可変重ドメイン

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPSTY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAIWGQGTLVTVSS
(配列番号7)

20

および

以下のアミノ酸配列を含む可変軽鎖ドメイン

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYWYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISGTQAEDEADYQCQTYTGGASLVFVGGGTKLTVLGQ (配列番号8)

を有する抗体に特異的である抗イディオタイプ抗体である。一実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、アルブミンに融合している。一実施形態において、アルブミンは、配列番号6のアミノ酸配列を有するヒトアルブミンである。一実施形態において、ヒトアルブミンは、ヒトアルブミンのフラグメントまたはヒトアルブミンの部分配列である。一実施形態において、ヒトアルブミンは、ヒトアルブミンの機能的フラグメントまたはヒトアルブミンの部分配列である。

30

【0067】

実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、

アミノ酸配列 Y S F S N Y W I S (配列番号18) の H C D R 1、

アミノ酸配列 W M G I I D P A S S K T R Y S P S F Q G (配列番号19) の H C D R

2、

アミノ酸配列 S R G A G M D Y (配列番号20) の H C D R 3

を含む可変重鎖、および

アミノ酸配列 T G S S S N I G A G Y D V H (配列番号21) の L C D R 1、

アミノ酸配列 L L I Y A D N N R P S (配列番号22) の L C D R 2、

アミノ酸配列 G S Y D E S S N S M (配列番号23) の L C D R 3

を含む可変軽鎖を含む。

40

【0068】

一実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、ヒト抗体である。

【0069】

実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、以下のアミノ酸配列の可変重鎖

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDP
 ASSKTRYSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARSRGAGMDY
 WGQGTLTVSS (配列番号16)

および

以下のアミノ酸配列の可変軽鎖

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYADNN
 RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCGSYDESSNSMVFGGGTKL
 TVLGQ (配列番号17)

10

を含む。

【0070】

実施形態において、抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体は、重鎖アミノ酸配列

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWISWVRQMPGKGLEWMGII
 DPASSKTRYSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARSRGA
 GMDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
 VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVPSSSLGTQTYICNVNHHK
 PSNTKVDKRVPEPKSDIDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQCCPF
 EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA
 DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPRLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL
 YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDELDEGKA
 SSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVH
 TECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEN
 DEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLL
 RLAKYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLG
 EYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEF
 NAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFV
 EKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLVNSRHHHHHH (配列番号24)

20

30

を含む。

【0071】

実施形態において、抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体は、軽鎖アミノ酸配列

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYADNN
 RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCGSYDESSNSMVFGGGTKL
 TVLGQPKAAPSVTLPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
 GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE
 CS (配列番号25)

40

を含む。

【0072】

一態様が、多発性骨髄腫または他の免疫グロブリン血症の処置を経験している患者から

50

得られた血液サンプルを評価する、以下を含む方法である

- e) 前記患者から血液サンプルを得ること、
- f) 血液サンプルを抗イディオタイプ抗体と共にインキュベートすること、
- g) 免疫固定電気泳動 (IFE) を実行すること、および
- h) IFE の結果を報告すること。

【0073】

当該方法の実施形態において、患者は、以下のアミノ酸配列

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPSTNTY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAFWGQGTLTVSS
(配列番号7)

10

を含む可変重ドメイン、および以下のアミノ酸配列

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYVYVYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFVGGGKTLTVLGQ (配列番号8)

を含む可変軽鎖ドメインを有する抗体による処置を経験している。

【0074】

当該方法の一実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、アルブミンに融合している。当該方法の一実施形態において、アルブミンは、配列番号6のアミノ酸配列を有するヒトアルブミンである。当該方法の一実施形態において、ヒトアルブミンは、ヒトアルブミンのフラグメントまたはヒトアルブミンの部分配列である。

20

【0075】

例示される抗イディオタイプ抗体 MOR 09292 は、MOR 202 に特異的である。MOR 202 に対する抗イディオタイプ抗体は、ヒトアルブミンに融合している場合、IFE において抗体をシフトさせるので、Mタンパク質ベースの臨床評価に対する MOR 202 のあらゆる潜在的干渉を軽減する。多発性骨髄腫または他の免疫グロブリン血症において治療に用いられる他の抗体に特異的な他の抗イディオタイプ抗体の融合体は、結果が類似するであろうと予想される。ゆえに、他の抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体が IFE における抗体のシフトに有用であろうことを意味するので、Mタンパク質ベースの臨床評価に対する抗体のあらゆる潜在的干渉が軽減される。

30

【0076】

当該方法の実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、
アミノ酸配列 Y S F S N Y W I S (配列番号18) の H C D R 1、
アミノ酸配列 W M G I I D P A S S K T R Y S P S F Q G (配列番号19) の H C D R
2、
アミノ酸配列 S R G A G M D Y (配列番号20) の H C D R 3

を含む可変重鎖、および

アミノ酸配列 T G S S S N I G A G Y D V H (配列番号21) の L C D R 1、
アミノ酸配列 L L I Y A D N N R P S (配列番号22) の L C D R 2、
アミノ酸配列 G S Y D E S S N S M (配列番号23) の L C D R 3

40

を含む可変軽鎖を含む。

【0077】

当該方法の実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、ヒト抗体である。

【0078】

当該方法の実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、以下のアミノ酸配列

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDP
 ASSKTRYSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSRGAGMDY
 WGQGTLVTVSS (配列番号16)

の可変重鎖、および
 以下のアミノ酸配列

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYADNN
 RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCGSYDESSNSMVFGGGTKL
 TVLGQ (配列番号17)

10

の可変軽鎖を含む。

【0079】

当該方法の実施形態において、抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体は、以下の重鎖アミノ酸配列

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWISWVRQMPGKGLEWMGII
 DPASSKTRYSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSRGA
 GMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
 VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVPSSSLGTQTYICNVNHNK
 PSNTKVDKRVPEPKSDIDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQCCPF
 EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA
 DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPRLVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL
 YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFECCQAADKAAACLLPKLDELDEGKA
 SSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVH
 TECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEN
 DEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLL
 RLAITYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLG
 EYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAE
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEF
 NAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFV
 EKCKADDKETCFEEGKKLVAASQAALGLVNSRHHHHHH (配列番号24)

20

30

を含む。

【0080】

当該方法の実施形態において、抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体は、以下の軽鎖アミノ酸配列

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYADNN
 RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCGSYDESSNSMVFGGGTKL
 TVLGQPKAAPSVTLPSPSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
 GVETTTSPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE
 CS (配列番号25)

40

50

を含む。

【0081】

当該方法の実施形態において、サンプルは、多発性骨髄腫または他の免疫グロブリン血症の処置を経験している患者から得られる。更なる実施形態において、免疫グロブリン血症は、モノクローナル免疫グロブリン血症である。更なる実施形態において、モノクローナル免疫グロブリン血症として、以下が挙げられる：ホジキン病；多発性骨髄腫の変異形、例えば、骨の孤立性形質細胞腫、髄外性形質細胞腫、形質細胞白血病、および非分泌骨髄腫、リンパ増殖性障害、例えばワルデンストレームマクログロブリン血症およびリンパ腫；重鎖病（ λ 、 μ ）；ならびにアミロイド症。

【0082】

当該方法の実施形態において、サンプルは、総Mタンパク質レベルについて評価される。

【0083】

一態様が、例示される抗イディオタイプ抗体または抗イディオタイプ抗体アルブミン融合体をコードする核酸である。一実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、MOR09292である。一実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、図2A～図2Bに示されるアミノ酸配列をコードする核酸配列によってコードされる。

【0084】

一実施形態において、抗イディオタイプ抗体は、配列番号26（VH）および配列番号27（VL）の核酸配列によってコードされる。

10

20

【図1】

図1

MOR202可変重ドメインのアミノ酸配列は、以下の通りである:

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYYMNVWRQAPGKLEWVWGSGIDG
PSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGTFAYWVGGQTL
VTVSS (配列番号7)

MOR202可変軽ドメインのアミノ酸配列は、以下の通りである:

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYVYVYQKPGQAPVLIYGDSCRPSGI
PERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGASLVFGGKTLVTLGQ (配列番号8)

内部の命名法によって定義したMOR202 HCDR1のアミノ酸配列は、

以下の通りである: GFTFSSYYMN (配列番号9)

Kabatによって定義したMOR202 HCDR1のアミノ酸配列は、

以下の通りである: SYMN (配列番号10)

Kabatによって定義したMOR202 HCDR2のアミノ酸配列は、以下の通りである:

GISGDPSNTYYADSVKG (配列番号11)

Kabatによって定義したMOR202 HCDR3のアミノ酸配列は、以下の通りである:

DLPLVYTGTFAY (配列番号12)

Kabatによって定義したMOR202 LCDR1のアミノ酸配列は、以下の通りである:

SGDNLRHYVYVY (配列番号13)

Kabatによって定義したMOR202 LCDR2のアミノ酸配列は、以下の通りである:

GDSKRPS (配列番号14)

Kabatによって定義したMOR202 LCDR3のアミノ酸配列は、以下の通りである:

QTYTGGAS (配列番号15)

【図2A】

図2A

MOR09292-VH-CH1_HSA_6His (MOR09292-hAb)の名の抗体MOR09292
(MOR202に対する抗-Id)ヒトアルブミン融合タンパク質のアミノ酸配列

MOR09292可変重ドメインのアミノ酸配列は、以下の通りである:

QVQLVQSGAEVKKPQESLKISCKGSGYFSFSNYWISWVRQMPGKLEWVWGIIIDPASSKTRY
SPSFQQQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSRGAGMDYWGQGLTVTVSS
(配列番号16)

MOR09292可変軽ドメインのアミノ酸配列は、以下の通りである:

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWHYQQLPGTAPKLLIYADNNRPSGVDP
RFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCGSYDESSNSMVFVGGGKTLVTLGQ (配列番号17)

Kabatによって定義したMOR09292 HCDR1のアミノ酸配列は、以下の通りである:

YFSFSNYWIS (配列番号18)

Kabatによって定義したMOR09292 HCDR2のアミノ酸配列は、以下の通りである:

WMGIIDPASSKTRYSPSFQG (配列番号19)

Kabatによって定義したMOR09292 HCDR3のアミノ酸配列は、以下の通りである:

SRGAGMDY (配列番号20)

Kabatによって定義したMOR09292 LCDR1のアミノ酸配列は、以下の通りである:

TGSSSNIGAGYDVH (配列番号21)

Kabatによって定義したMOR09292 LCDR2のアミノ酸配列は、以下の通りである:

LLIYADNNRPS (配列番号22)

Kabatによって定義したMOR09292 LCDR3のアミノ酸配列は、以下の通りである:

GSYDESSNSM (配列番号23)

【 図 2 B 】

図 2 B

MOR09292-VH-CH1_HSA_6His (MOR09292-hAb) (続く)の名の抗体MOR09292 (MOR202に対する抗-Ig)ヒトアルブミン融合タンパク質のアミノ酸配列

アルブミン融合体を伴う重鎖(MOR09292-VH-CH1_HSA_6His) (MOR09292-hAb重鎖)

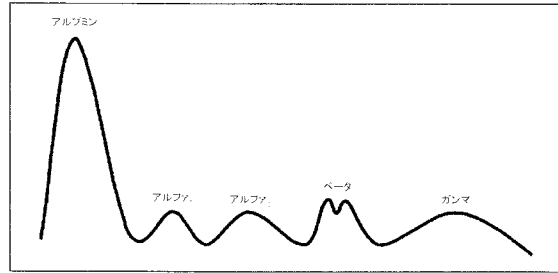
QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWISWVRQMPGKGLEWMIIDPASSKTRY
 SPSFQGGVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYCARSGAGMDYWGQGLTVTVSSAST
 KGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
 LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSDIDAHKSEVAHRFKDLGEENFKAL
 VLIAFAQYLQQCFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHFLFGDKLCTVATLRETY
 GEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLRLVRPEVDVMCTAFHNDNEETFLKLYEIAARR
 HPYFYAPELFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKASLQKF
 GERAFKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVDTLTKVHTECCGDLLECAADDRADLAKYICEN
 QDSISSKLKCECEKPLEKSHCIAEVENDEMPADLPVLAADFVSKDVKCNKAEAKDVFLGM
 FLYEYARRHPDYVWLLLRKAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNR
 CELFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDY
 LSVVNLQCLVLEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADIC
 TLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFEAEEGKLV
 AASQAALGLVNSR
 HHHHHH (配列番号24)

軽鎖(MOR09292-hAb):

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYADNNRPSGVDP
 RFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYCYGSDYDESSNMVFGGKTLTVLQPKAAPSVTLF
 PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYYAASSYLSL
 TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号25)

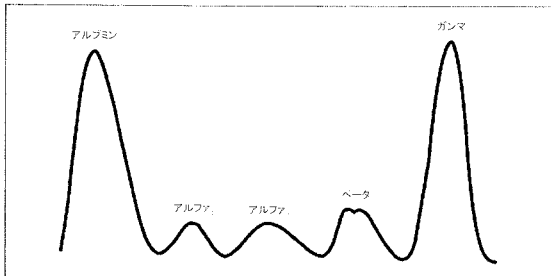
【 図 3 】

図 3



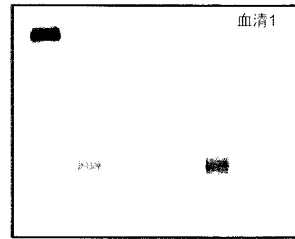
【 図 4 】

図 4



【 図 5 】

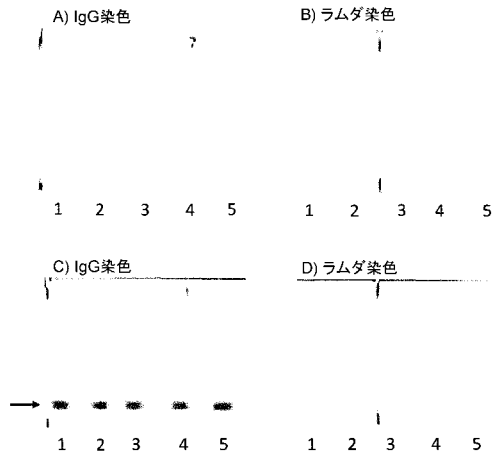
図 5



血清 1

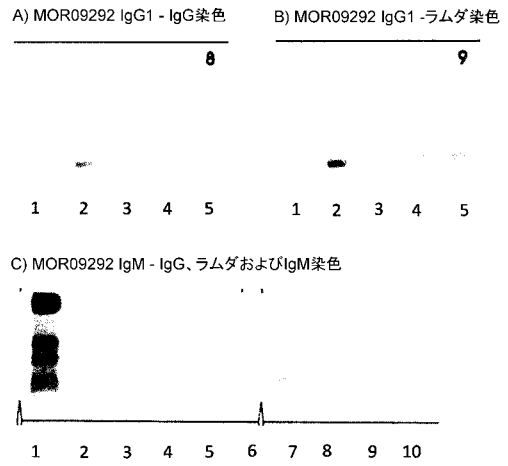
【 図 6 】

図 6



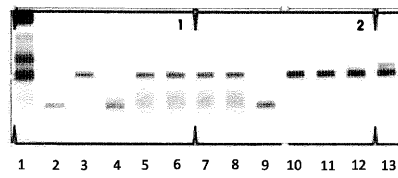
【 図 7 】

図 7



【 図 8 】

FIGURE 8



【 配 列 表 】

2019513346000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2017/055011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/42 G01N33/574 ADD.		
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 G01N		
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, WPI Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 936 464 B1 (ZHU DELIN [GB] ET AL) 30 August 2005 (2005-08-30) claim 1	1,7,8
X	----- YAZAKI ET AL: "Biodistribution and tumor imaging of an anti-CEA single-chain antibody-albumin fusion protein", NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER, NY, US, vol. 35, no. 2, 8 February 2008 (2008-02-08), pages 151-158, XP022460562, ISSN: 0969-8051 abstract ----- -/--	1,7,8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 2 May 2017		Date of mailing of the international search report 16/05/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Le Flao, Katell

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/055011

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/042309 A2 (MORPHOSYS AG [DE]; TESAR MICHAEL [DE]) 19 April 2007 (2007-04-19) claim 1; sequences 21,51 -----	1-14
A	WO 2015/121454 A1 (CELLECTIS [FR]) 20 August 2015 (2015-08-20) sequences 12,13 -----	1-14
A	WO 2014/048921 A1 (MORPHOSYS AG [DE]) 3 April 2014 (2014-04-03) sequences 7,9 -----	1-14

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/055011

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6936464	B1	30-08-2005	NONE
-----	-----	-----	-----
WO 2007042309	A2	19-04-2007	AR 055191 A1 08-08-2007
		AU 2006301446 A1 19-04-2007	
		BR P10618399 A2 30-08-2011	
		CA 2625681 A1 19-04-2007	
		CN 101287764 A 15-10-2008	
		CN 103554259 A 05-02-2014	
		CN 103554260 A 05-02-2014	
		CN 106434683 A 22-02-2017	
		EP 1945671 A2 23-07-2008	
		EP 2860192 A2 15-04-2015	
		HK 1122822 A1 18-07-2014	
		HK 1194398 A1 03-02-2017	
		JP 5362359 B2 11-12-2013	
		JP 5752667 B2 22-07-2015	
		JP 2009511033 A 19-03-2009	
		JP 2013079238 A 02-05-2013	
		KR 20080068056 A 22-07-2008	
		KR 20140022427 A 24-02-2014	
		KR 20140105029 A 29-08-2014	
		KR 20150139636 A 11-12-2015	
		NZ 566915 A 30-09-2011	
		SG 10201400973X A 28-08-2014	
		TW I428444 B 01-03-2014	
		US 2009252733 A1 08-10-2009	
		US 2012052078 A1 01-03-2012	
		US 2013273072 A1 17-10-2013	
		US 2016075796 A1 17-03-2016	
		WO 2007042309 A2 19-04-2007	
		ZA 200803208 B 25-02-2009	
-----	-----	-----	-----
WO 2015121454	A1	20-08-2015	AU 2015216875 A1 28-07-2016
			CA 2937711 A1 22-07-2016
			CN 106029875 A 12-10-2016
			EP 3105317 A1 21-12-2016
			JP 2017506636 A 09-03-2017
			KR 20160138404 A 05-12-2016
			WO 2015121454 A1 20-08-2015
-----	-----	-----	-----
WO 2014048921	A1	03-04-2014	AU 2013322806 A1 09-04-2015
			CA 2885792 A1 03-04-2014
			CN 104684552 A 03-06-2015
			EP 2900232 A1 05-08-2015
			HK 1210949 A1 13-05-2016
			JP 2015530399 A 15-10-2015
			KR 20150090030 A 05-08-2015
			RU 2015110981 A 20-11-2016
			SG 11201502163Q A 29-04-2015
			US 2015238603 A1 27-08-2015
			WO 2014048921 A1 03-04-2014
-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/14	(2006.01)	C 1 2 N	15/14	
G 0 1 N 33/53	(2006.01)	G 0 1 N	33/53	N

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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, KM, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

专利名称(译)	多发性骨髓瘤M蛋白反应的临床评价		
公开(公告)号	JP2019513346A	公开(公告)日	2019-05-30
申请号	JP2018545438	申请日	2017-03-03
[标]申请(专利权)人(译)	莫佛塞斯公司		
申请(专利权)人(译)	Morufoshisu AG		
发明人	ヘルトレ, シュテファン		
IPC分类号	C12N15/13 C07K16/42 C07K19/00 C07K14/765 C12N15/62 C12N15/14 G01N33/53		
CPC分类号	C07K16/30 A61P35/00 C07K14/76 C07K16/42 C07K2317/56 C07K2317/565 C07K2319/31 G01N33/49 G01N33/561 G01N33/57426 G01N2800/52		
FI分类号	C12N15/13.ZNA C07K16/42 C07K19/00 C07K14/765 C12N15/62.Z C12N15/14 G01N33/53.N		
F-TERM分类号	4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA42 4H045/DA70 4H045/DA76 4H045/EA51 4H045/FA74 4H045/GA26		
优先权	2016158714 2016-03-04 EP		
其他公开文献	JP2019513346A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)
 申请人已经公开了针对MOR202的抗独特型抗体，当与人白蛋白融合时，该抗体使IFE中的抗体移位，从而减少了MOR202对M蛋白临床评估的任何潜在干扰。 [选择图]无

(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2019-513346 (P2019-513346A) (43) 公表日 令和1年5月30日 (2019. 5. 30)
(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考) 4H045
C 1 2 N 15/13 (2006. 01)	C 1 2 N 15/13 ZNA	
C 0 7 K 16/42 (2006. 01)	C 0 7 K 16/42	
C 0 7 K 19/00 (2006. 01)	C 0 7 K 19/00	
C 0 7 K 14/765 (2006. 01)	C 0 7 K 14/765	
C 1 2 N 15/62 (2006. 01)	C 1 2 N 15/62 Z	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号 特願2018-545438 (P2018-545438)	(71) 出願人 316005432	
(22) 出願日 平成29年3月3日 (2017. 3. 3)	モルフォシス・アーゲー	
(83) 翻訳文提出日 平成30年9月29日 (2018. 8. 29)	ドイツ・82152・ブラネック・ゼンメルグアイシュトラッセ・7	
(86) 国際出願番号 PCT/EP2017/055011	(74) 代理人 110001302	
(87) 国際公開番号 W02017/149122	特許業務法人北青山インターナショナル	
(88) 国際公開日 平成29年9月8日 (2017. 9. 8)	ヘルトレ, シュテファン	
(31) 優先権主張番号 16158714.2	(72) 発明者 ドイツ連邦共和国 82291 マンメン	
(32) 優先日 平成28年3月4日 (2016. 3. 4)	ドルフ, ビバーフェルドシュトラッセ 3	
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)	F ターム (参考) 4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 CA42 DA70 DA76 EA51 FA74 GA26	
最終頁に続く		
(54) 【発明の名称】 多発性骨髄腫におけるMタンパク質反応の臨床評価		