

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年10月22日(2009.10.22)

【公開番号】特開2007-45828(P2007-45828A)

【公開日】平成19年2月22日(2007.2.22)

【年通号数】公開・登録公報2007-007

【出願番号】特願2006-222629(P2006-222629)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 29/02 (2006.01)

A 6 1 P 33/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 Z N A V

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 31/00  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 K 37/02  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 19/06  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 19/00  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 7/02  
 A 6 1 P 17/02  
 A 6 1 P 9/08  
 A 6 1 P 29/02  
 A 6 1 P 33/06  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 7/00  
 A 6 1 P 37/04  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 21/00  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/04  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 9/04  
 A 6 1 P 1/02  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 43/00  
 G 0 1 N 33/53 P  
 G 0 1 N 33/543 5 9 5  
 C 0 7 K 16/24

【手続補正書】

【提出日】平成21年9月3日(2009.9.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒトTNF を抗体と、ヒトTNF 活性が阻害されるように接触させることを含む、ヒトTNF 活性を阻害する方法であって、該抗体はヒトTNF から  $1 \times 10^{-8}$  M以下の  $K_d$  及び  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  以下の  $K_{off}$  速度定数で解離する単離されたヒト抗体又は

その抗原結合部分であって、該  $K_d$  及び該  $K_{off}$  は表面プラズモン共鳴により測定されたものであり、該抗体はヒト TNF の細胞障害性を、標準イン・ビトロ L929 アッセイで  $1 \times 10^{-7}$  M 以下の  $IC_{50}$  で中和する、前記方法。

【請求項 2】

SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO 4、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33 及び SEQ ID NO: 34 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、CDR 3 ドメインをコードする単離された核酸。

【請求項 3】

以下の特徴を有する、単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分：

- a) ヒト TNF から、表面プラズモン共鳴により測定して  $1 \times 10^{-3} s^{-1}$  以下の  $K_{off}$  速度定数で解離し；
- b) SEQ ID NO: 3 のアミノ酸配列、又は位置 1、4、5、7 若しくは 8 における単一アラニン置換又は位置 1、3、4、6、7、8 及び / 若しくは 9 における 1 ~ 5 の保存的アミノ酸置換により SEQ ID NO: 3 から改変されたアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR 3 ドメインを有し；
- c) SEQ ID NO: 4 のアミノ酸配列、又は位置 2、3、4、5、6、8、9、10 若しくは 11 における単一アラニン置換又は位置 2、3、4、5、6、8、9、10、11 及び / 若しくは 12 における 1 ~ 5 の保存的アミノ酸置換により SEQ ID NO: 4 から改変されたアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 3 ドメインを有する。

【請求項 4】

ヒト TNF から  $5 \times 10^{-4} s^{-1}$  以下の  $K_{off}$  速度定数で解離する、請求項 3 に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 5】

ヒト TNF から  $1 \times 10^{-4} s^{-1}$  以下の  $K_{off}$  速度定数で解離する、請求項 4 に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 6】

CDR 1 ドメインと、CDR 2 ドメインと、CDR 3 ドメインとを含む軽鎖可変領域、および

CDR 1 ドメインと、CDR 2 ドメインと、CDR 3 ドメインとを含む重鎖可変領域、を含む、単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分であって、

ヒト TNF から  $6.09 \times 10^{-10}$  M 以下の  $K_d$  及び  $4.38 \times 10^{-5} s^{-1}$  以下の  $K_{off}$  速度定数で解離し、この両者は表面プラズモン共鳴により測定されたものであり、且つヒト TNF の細胞障害性を標準イン・ビトロ L929 アッセイで  $1.25 \times 10^{-10}$  M 以下の  $IC_{50}$  で中和する、前記単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 7】

CDR 1 ドメインと、CDR 2 ドメインと、CDR 3 ドメインとを含む軽鎖可変領域、および

CDR 1 ドメインと、CDR 2 ドメインと、CDR 3 ドメインとを含む重鎖可変領域、を含む、単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分であって、

ヒト TNF から  $1 \times 10^{-9}$  M 以下の  $K_d$  及び  $1 \times 10^{-4} s^{-1}$  以下の  $K_{off}$  速度定数で解離し、この両者は表面プラズモン共鳴により測定されたものであり、且つヒト TNF の細胞障害性を標準イン・ビトロ L929 アッセイで  $5 \times 10^{-10}$  M 以下の  $IC_{50}$  で中和する、前記単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 8】

ヒト TNF から  $8.45 \times 10^{-5} s^{-1}$  以下の  $K_{off}$  速度定数で解離する、請求項 7 に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項 9】

ヒトTNF から  $4.38 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 以下の  $K_{off}$  速度定数で解離する、請求項7に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項10】

ヒトTNF の細胞障害性を標準イン・ビトロL929アッセイで  $1.33 \times 10^{-10}$  M以下の  $IC_{50}$ で中和する、請求項7に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項11】

ヒトTNF の細胞障害性を標準イン・ビトロL929アッセイで  $1.25 \times 10^{-10}$  M以下の  $IC_{50}$ で中和する、請求項7に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項12】

ヒトTNF から  $6.09 \times 10^{-10}$  M以下の  $K_d$ で解離する、請求項7に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項13】

ヒトTNF から  $8.82 \times 10^{-10}$  M以下の  $K_d$ で解離する、請求項7に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項14】

CDR1ドメインと、CDR2ドメインと、CDR3ドメインとを含む軽鎖可変領域、および  
CDR1ドメインと、CDR2ドメインと、CDR3ドメインとを含む重鎖可変領域、  
を含む、単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分であって、

ヒトTNF から  $1 \times 10^{-8}$  M以下の  $K_d$ 及び  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の  $K_{off}$  速度定数で解離し、この両者は表面プラズモン共鳴により測定されたものであり、且つヒトTNF の細胞障害性を標準イン・ビトロL929アッセイで  $1 \times 10^{-7}$  M以下の  $IC_{50}$ で中和する、前記単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項15】

組換え抗体又はその抗原結合部分である、請求項7～14のいずれか一項に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項16】

ヒトの臍静脈内皮細胞上でのELAM-1のヒトTNF 誘導性発現を阻害する、請求項7～14のいずれか一項に記載の単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項17】

SEQ ID NO: 3のアミノ酸配列、又は位置1、4、5、7若しくは8における単一アラニン置換又は位置1、3、4、6、7、8及び/若しくは9における1～5の保存的アミノ酸置換によりSEQ ID NO: 3から改変されたアミノ酸配列を含むCDR3ドメインと、SEQ ID NO: 5のアミノ酸配列含む軽鎖CDR2ドメインと、SEQ ID NO: 7のアミノ酸配列を含むCDR1ドメインとを含む、軽鎖可変領域(LCVR)をコードする、単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。

【請求項18】

SEQ ID NO: 4のアミノ酸配列、又は位置2、3、4、5、6、8、9、10若しくは11における単一アラニン置換又は位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及び/若しくは12における1～5の保存的アミノ酸置換によりSEQ ID NO: 4から改変されたアミノ酸配列を含むCDR3ドメインと、SEQ ID NO: 6のアミノ酸配列含むCDR2ドメインと、SEQ ID NO: 8のアミノ酸配列を含むCDR1ドメインとを含む重鎖可変領域(HCVR)をコードする、単離されたヒト抗体又はその抗原結合部分。