

【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30年11月29日(2018.11.29)

【公表番号】特表2018-525333(P2018-525333A)

【公表日】平成30年9月6日(2018.9.6)

【年通号数】公開・登録公報2018-034

【出願番号】特願2017-565189(P2017-565189)

【国際特許分類】

| | | |
|--------|---------|-----------|
| C 07 K | 16/24 | (2006.01) |
| C 07 K | 14/525 | (2006.01) |
| A 61 K | 39/395 | (2006.01) |
| A 61 K | 39/39 | (2006.01) |
| C 07 D | 401/14 | (2006.01) |
| C 07 D | 471/04 | (2006.01) |
| C 07 D | 401/04 | (2006.01) |
| C 07 D | 403/12 | (2006.01) |
| A 61 K | 47/55 | (2017.01) |
| A 61 P | 35/00 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/4439 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/506 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/496 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/4184 | (2006.01) |
| A 61 K | 38/19 | (2006.01) |
| A 61 K | 47/54 | (2017.01) |
| G 01 N | 33/53 | (2006.01) |
| G 01 N | 33/50 | (2006.01) |
| G 01 N | 33/15 | (2006.01) |
| C 12 N | 15/13 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|--------|---------|---------|
| C 07 K | 16/24 | Z N A |
| C 07 K | 14/525 | |
| A 61 K | 39/395 | T |
| A 61 K | 39/39 | |
| C 07 D | 401/14 | C S P |
| C 07 D | 471/04 | 1 0 7 Z |
| C 07 D | 401/04 | |
| C 07 D | 403/12 | |
| A 61 K | 47/55 | |
| A 61 P | 35/00 | |
| A 61 K | 31/4439 | |
| A 61 K | 31/506 | |
| A 61 K | 31/496 | |
| A 61 K | 31/4184 | |
| A 61 K | 38/19 | |
| A 61 K | 47/54 | |
| G 01 N | 33/53 | D |
| G 01 N | 33/53 | J |
| G 01 N | 33/50 | Z |
| G 01 N | 33/15 | Z |

C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月19日(2018.10.19)

【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】

残基

(a) L 9 4 及び P 1 1 3 ;

(b) L 9 4 及び Y 1 1 5 ; 又は

(c) P 1 1 3 及び Y 1 1 5

を含むトリマー TNF 上のエピトープに結合する抗体であって、ここで、L 9 4 は TNF トリマーの A鎖上に存在し、P 1 1 3 及び Y 1 1 5 は TNF トリマーの C鎖上に存在し、残基番号付けは配列番号 3 6 に従うものである、抗体。

【請求項2】

L 9 4 、 P 1 1 3 及び Y 1 1 5 の 3 個全部を含むエピトープに結合し、ここで、 L 9 4 が、 TNF トリマーの A鎖上に存在し、 P 1 1 3 及び Y 1 1 5 が、 TNF トリマーの C鎖上に存在する、請求項1に記載の抗体。

【請求項3】

以下の残基をさらに含むエピトープに結合する、請求項1又は2に記載の抗体：

(a) 残基が TNF トリマーの A鎖上に存在し、次から選択される 1 個以上の残基：

T 7 7 、 T 7 9 、 Y 8 7 、 T 8 9 、 K 9 0 、 V 9 1 、 N 9 2 、 L 9 3 、 S 9 5 、 A 9 6 、 I 9 7 、 E 1 3 5 、 I 1 3 6 及び R 1 3 8 ; 及び / 又は

(b) 残基が TNF トリマーの C鎖上に存在し、次から選択される 1 個以上の残基：

L 6 3 、 D 1 4 3 、 F 1 4 4 、 S 1 4 7 及び Q 1 4 9 ; 及び / 又は

(c) TNF トリマーの A鎖上に存在し、次から選択される 1 個以上の残基： L 7 5

、 S 8 1 、 R 8 2 、 I 8 3 、 I 9 7 及び D 1 4 0 ; 及び / 又は

(d) TNF トリマーの C鎖上に存在する次から選択される 1 個以上の残基： P 2 0

、 F 6 4 、及び K 6 5 、

ここで、残基番号付けは、配列番号 3 6 に従うものである。

【請求項4】

以下の残基をさらに含むエピトープに結合する、請求項1又は2に記載の抗体：

(a) TNF トリマーの A鎖上に存在する残基である T 7 7 、 T 7 9 、 Y 8 7 、 T 8 9 、 K 9 0 、 V 9 1 、 N 9 2 、 L 9 3 、 S 9 5 、 A 9 6 、 I 9 7 、 E 1 3 5 、 I 1 3 6 及び R 1 3 8 ;

(b) TNF トリマーの A鎖上に存在する残基である T 7 7 、 T 7 9 、 Y 8 7 、 T 8 9 、 K 9 0 、 V 9 1 、 N 9 2 、 L 9 3 、 S 9 5 、 A 9 6 、 I 9 7 、 E 1 3 5 、 I 1 3 6 、 R 1 3 8 、 L 7 5 、 S 8 1 、 R 8 2 、 I 8 3 、 I 9 7 及び D 1 4 0 ;

(c) TNF トリマーの C鎖上に存在する残基である L 6 3 、 D 1 4 3 、 F 1 4 4 、 S 1 4 7 及び Q 1 4 9 ;

(d) TNF トリマーの C鎖上に存在する残基である L 6 3 、 D 1 4 3 、 F 1 4 4 、 S 1 4 7 、 Q 1 4 9 、 P 2 0 、 F 6 4 及び K 6 5 ;

(e) TNF トリマーの A鎖上に存在する残基である T 7 7 、 T 7 9 、 Y 8 7 、 T 8 9 、 K 9 0 、 V 9 1 、 N 9 2 、 L 9 3 、 S 9 5 、 A 9 6 、 I 9 7 、 E 1 3 5 、 I 1 3 6 及び R 1 3 8 、並びに TNF トリマーの C鎖上に存在する残基である L 6 3 、 D 1 4 3 、 F 1 4 4 、 S 1 4 7 及び Q 1 4 9 ;

(f) TNF トリマーのA鎖上に存在する残基であるT77、T79、Y87、T89、K90、V91、N92、L93、S95、A96、I97、E135、I136、R138、L75、S81、R82、I83、I97及びD140、並びにTNF トリマーのC鎖上に存在する残基であるL63、D143、F144、S147、Q149、P20、F64及びK65

ここで、残基番号付けは、配列番号36に従うものである。

【請求項5】

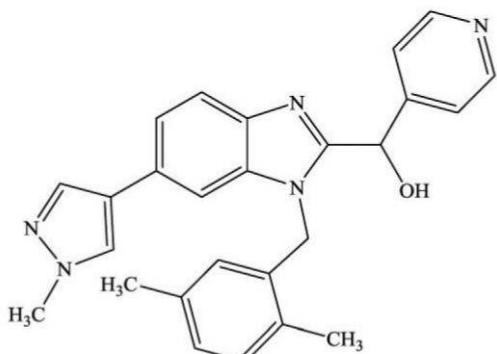
(a) 1nM以下、任意には200pM以下の親和性(K_{D-ab})を有し；及び／又は

(b) ヒト化抗体であり；及び／又は

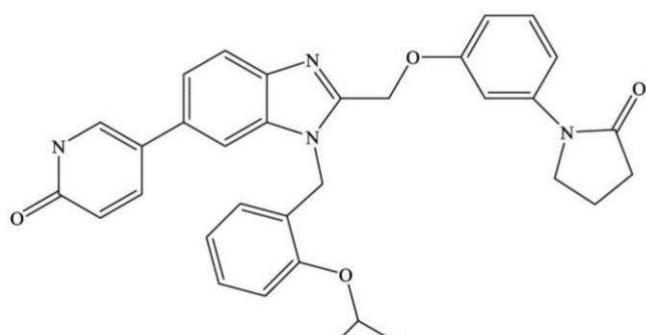
(c) Fab、改変型Fab、Fab'、改変型Fab'、Fab(ab')₂、Fv、単一ドメイン抗体又はscFvであり；及び／又は

(d) トリマー-TNF と、化合物(1)～(7)：

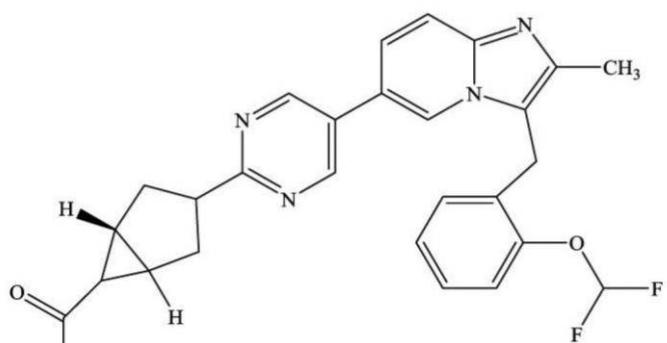
【化1-1】



(1)

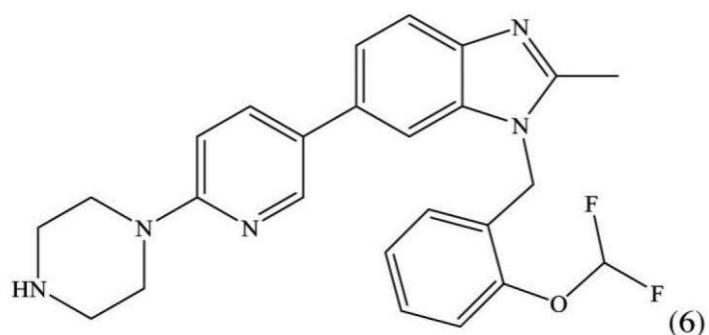
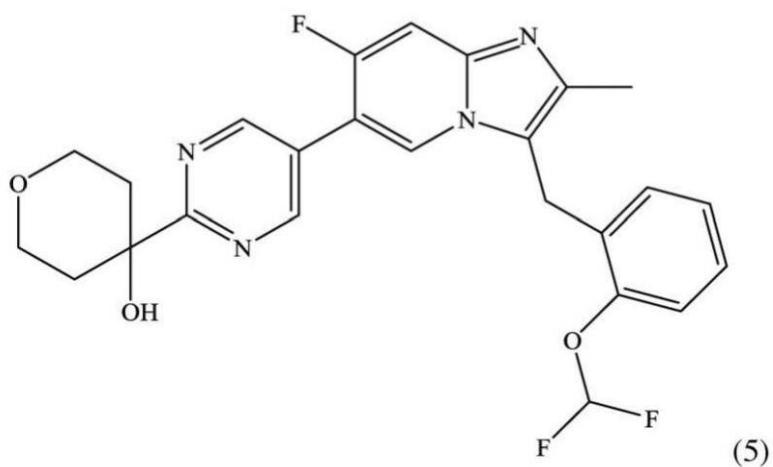
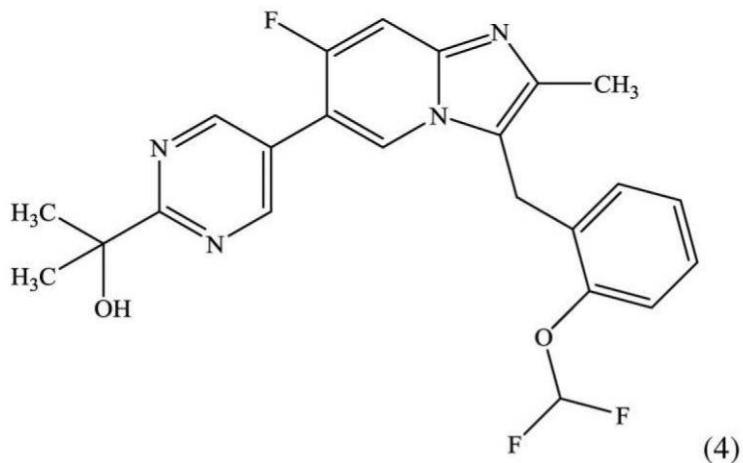


(2)



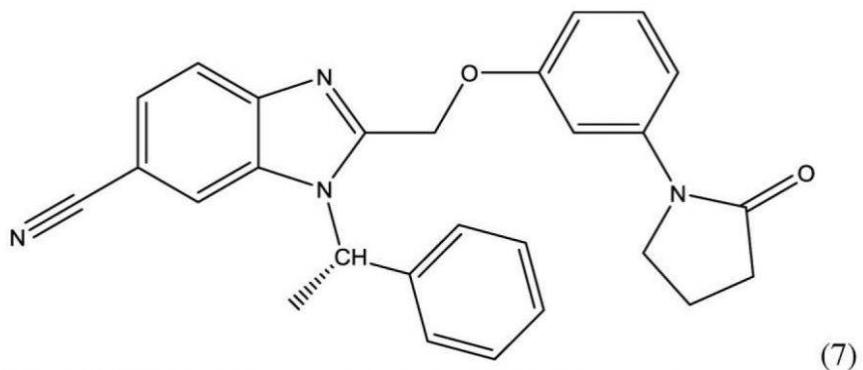
(3)

【化 1 - 2】



又は

【化1-3】



のいずれか1つとの複合体に結合し、

任意には、トリマー-化合物複合体に対して1nM以下、さらに任意には200pM以下の親和性(K_{D-a_b})を有する、請求項1~4のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項6】

TNFへの結合について請求項1から5までのいずれか一項に記載の抗体と競合する抗体。

【請求項7】

請求項1から6までのいずれか一項に記載の抗体をコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項8】

請求項1~6のいずれか一項に記載の抗体を含む、ヒト又は動物の体の治療剤。

【請求項9】

請求項1から6までのいずれか一項に記載の抗体と、薬学的に許容されるアジュバント及び/又は担体とを含む医薬組成物。

【請求項10】

対象から得られた試料中の化合物-トリマー複合体の検出のための標的遭遇バイオマーカーとしての請求項1から6までのいずれか一項に記載の抗体の使用であって、前記抗体が検出可能であり、前記複合体がトリマー-TNFと、トリマー-TNFに結合することができる化合物とを含み、それにより、化合物-トリマー複合体が、必要な受容体に結合し、受容体を介してトリマーにより誘導されるシグナル伝達を調節する、上記抗体の使用。

【請求項11】

化合物-トリマー複合体が、必要な受容体に結合し、受容体を介してトリマーによって誘導されるシグナル伝達を調節する、トリマー-TNFへの化合物の標的遭遇を検出する方法であって、

- (a) 前記化合物を投与された対象から試料を取得するステップ；
- (b) 請求項1から6までのいずれか一項に記載の抗体と、前記試料及び対照試料とを接触させるステップであって、前記抗体が検出可能である、ステップ；
- (c) 前記検出可能抗体の、前記試料及び前記対照試料への結合の量を決定するステップ

を含み、前記検出可能抗体の前記試料への結合が前記検出可能抗体の前記対照試料への結合よりも高いことが、前記化合物の前記トリマー-TNFへの標的遭遇を示す、上記方法。

【請求項12】

トリマー-TNFのコンフォメーション変化を惹起する化合物のスクリーニングにおける請求項1から6までのいずれか一項に記載の抗体の使用であって、前記コンフォメーション変化が、トリマー-TNFの結合に対する必要な受容体のシグナル伝達を調節する、上記使用。

【請求項 1 3】

TNF トリマーに結合し、必要な受容体を介するトリマーのシグナル伝達を調節することができる化合物を同定する方法であって、

(a) TNF トリマーと試験化合物とを含む試験化合物 - トリマー複合体の、前記複合体に選択的に結合する請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の抗体に対する結合親和性を測定するための結合アッセイを実行するステップ；

(b) ステップ (a) で測定された結合親和性と、ステップ (a) に記載の抗体に高い親和性で結合することが公知の異なる化合物 - トリマー複合体の結合親和性とを比較するステップ；及び

(c) ステップ (b) に記載の比較に照らして考慮した場合、その測定された結合親和性が許容される場合、ステップ (a) の化合物 - トリマー複合体中に存在する化合物を選択するステップ

を含む、上記方法。

【請求項 1 4】

(a) 抗体が、TNF トリマーの非存在下での化合物への結合及び / 又は化合物の非存在下での TNF トリマーへの結合と比較して、TNF トリマー - 化合物複合体に選択的に結合し、任意には、抗体が、化合物非存在下で TNF トリマーに結合する及び / 又は TNF トリマーの非存在下で化合物に結合する K_{D-a_b} よりも、化合物の非存在下で少なくとも 100 分の 1、さらに任意には少なくとも 200 分の 1 である K_{D-a_b} を有する TNF のトリマー - 化合物複合体に結合し；及び / 又は

(b) 試験化合物が、化合物の非存在下での TNF トリマーの安定性と比較して、TNF トリマーの安定性を増加させ、

(i) 安定性の増加が、少なくとも 1 の TNF トリマーの温度遷移中点 (T_m) の増加をもたらし；

(ii) 安定性の増加が、少なくとも 10 の TNF トリマーの温度遷移中点 (T_m) の増加をもたらし；又は

(iii) TNF トリマーの T_m の増加が 10 ~ 20 であり；及び / 又は

(c) 試験化合物が、化合物の非存在下での TNF トリマーの、その受容体に対する結合親和性と比較して、TNF トリマーの、必要な受容体に対する結合親和性を増加させ、任意には、

(i) 試験化合物が、化合物の非存在下での TNF トリマーの、その受容体に対する結合に関する結合速度 (k_{on-r}) 及び解離速度 (k_{off-r}) 値と比較して、 k_{on-r} を増加させること及び / 又は k_{off-r} を減少させることによって、TNF トリマーの、必要な受容体に対する結合親和性を増加させ；及び / 又は

(ii) 試験化合物が、化合物の非存在下での TNF トリマーの、その受容体に対する k_{on-r} 値と比較して、TNF トリマーの、必要な受容体に対する k_{on-r} を減少させ、

化合物が、化合物の非存在下での TNF トリマーの、その受容体に対する K_{D-r} と比較して、TNF トリマーの、必要な受容体に対する K_{D-r} を少なくとも 10 分の 1 に減少させ；

化合物が、化合物の存在下での、必要な受容体への結合に関する TNF トリマーの K_{D-r} 値が 10 nM 未満であり；又は

化合物が、化合物の非存在下での TNF トリマーの、その受容体に対する K_{D-r} と比較して、TNF トリマーの、必要な受容体に対する K_{D-r} を少なくとも 4 分の 1 に減少させ；

化合物の存在下での、必要な受容体への結合に関する TNF トリマーの K_{D-r} 値が 600 pM 未満であり、任意には、化合物の存在下での、必要な受容体への結合に関する TNF トリマーの K_{D-r} 値が 200 pM 未満であり、

任意には、該方法は、高効率アッセイである、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

- (a) 前記試験化合物が 5 0 0 nM 以下の IC₅₀ 値を有し；
(b) ステップ (b) における化合物が、化合物 (1) ~ (7) 、又はその塩若しくは
溶媒和物からなる群から選択され；及び / 又は
(c) 受容体が TNF 受容体である、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の方法。