

【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18年9月14日(2006.9.14)

【公表番号】特表2006-506465(P2006-506465A)

【公表日】平成18年2月23日(2006.2.23)

【年通号数】公開・登録公報2006-008

【出願番号】特願2005-505532(P2005-505532)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	Z N A U
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/00	

A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 K	16/24	

## 【手続補正書】

【提出日】平成18年7月14日(2006.7.14)

## 【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】

T N F 関連疾患を治療するための医薬組成物であって、治療的有効量の高親和性中和ヒト抗T N F 抗体を含み、前記T N F 関連疾患が脊椎関節症、肺疾患、冠動脈疾患、代謝異常、貧血、疼痛、肝疾患、皮膚疾患、爪疾患、又は血管炎からなる群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項2】

T N F 関連疾患を治療するための医薬組成物であって、治療的有効量の高親和性中和ヒト抗T N F 抗体を含み、前記T N F 関連疾患がベーチェット病、強直性脊椎炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患(C O P D)、特発性肺線維症(I P F)、再狭窄、糖尿病、貧血、疼痛、クローン病関連疾患、若年性関節リウマチ(J R A)、C型肝炎ウイルス感染症、乾癬、乾癬性関節炎、及び慢性プラーク乾癬からなる群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項3】

T N F 関連疾患を治療するための医薬組成物であって、治療的有効量の高親和性中和ヒト抗 T N F 抗体を含み、前記 T N F 関連疾患が加齢による悪液質、アルツハイマー病、脳浮腫、炎症を伴う脳損傷、慢性疲労症候群、皮膚筋炎、薬物反応、脊髄の中及び／又は周辺の浮腫、家族性の周期熱、フェルティエー症候群、線維症、糸球体腎炎（例えば、連鎖球菌感染後糸球体腎炎又は I g A 腎症）、人工関節の緩み、顕微鏡的多発血管炎、混合結合組織病、多発性骨髄腫、癌及び悪液質、多臓器障害、骨髄異形成症候群、睾丸炎、骨溶解、急性膵炎、慢性膵炎及び膵膿瘍を含む膵炎、歯周病、多発性筋炎、進行性腎不全、偽痛風、壊疽性膿皮症、再発性多発性軟骨炎、リウマチ性心疾患、サルコイドーシス、硬化性胆管炎、卒中、胸腹部大動脈瘤（T A A A）修復、T N F 受容体関連周期性発熱症候群（T R A P S）、黄熱予防接種に関連する症状、耳の炎症性疾患、慢性耳炎又は小児の耳炎、クローン病関連疾患、若年性関節炎／スチル病（J R A）、ブドウ膜炎、坐骨神経症、前立腺炎、子宮内膜症、脈絡膜新生血管、狼瘡、シェーグレン症候群及び血管新生加齢性黄斑変性症からなる群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項 4】

前記抗体が、単離したヒト抗体又はその抗原結合部分であり、表面プラズモン共鳴によって測定した場合に  $1 \times 10^{-8}$  M 以下の  $K_d$  と  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  以下の  $K_{off}$  速度定数でヒト T N F から解離しおよび前記ヒト抗体又はその抗原結合部分が標準的なインビトロ L 9 2 9 アッセイにおいて  $1 \times 10^{-7}$  M 以下の  $IC_{50}$  でヒト T N F 細胞毒性を中和する、請求項 1、2 又は 3 の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記抗体が、単離したヒト抗体又はその抗原結合部分であり、前記ヒト抗体又はその抗原結合部分が、

a) 表面プラズモン共鳴によって測定した場合に  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  以下の  $K_{off}$  速度定数でヒト T N F から解離し、

b) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含み、又は 1、4、5、7 若しくは 8 位へのアラニンの単一置換によって若しくは 1、3、4、6、7、8 及び／又は 9 位への 1 から 5 個の保守的なアミノ酸置換によって配列番号 3 を修飾したアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 ドメインを有し、

c) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含み、又は 2、3、4、5、6、8、9、10 若しくは 11 位へのアラニンの単一置換によって若しくは 2、3、4、5、6、8、9、10、11 及び／又は 12 位への 1 から 5 個の保守的なアミノ酸置換によって配列番号 4 を修飾したアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 ドメインを有する、  
という特性を有する、請求項 1、2 又は 3 の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記抗体が、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（L C V R）と配列番号 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（H C V R）とを有する単離したヒト抗体又はその抗原結合部分である、請求項 1、2 又は 3 の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記抗体が D 2 E 7 である、請求項 1、2 又は 3 の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ベーチェット病、強直性脊椎炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、特発性肺線維症（I P F）、再狭窄、糖尿病、貧血、疼痛、クローン病関連疾患、若年性関節リウマチ（J R A）、C 型肝炎ウイルス感染症、乾癬、乾癬性関節炎、及び慢性プラーク乾癬からなる群から選択される T N F 関連疾患を治療するための医薬組成物であって、治療的有効量のヒト抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、前記抗体は、表面プラズモン共鳴によって測定した場合に  $1 \times 10^{-8}$  M 以下の  $K_d$  及び  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  以下の  $K_{off}$  速度定数でヒト T N F から解離しおよび標準的なインビトロ L 9 2 9 アッセイにおいて  $1 \times 10^{-7}$  M 以下の  $IC_{50}$  でヒト T N F 細胞毒性を中和する、前記医薬組成物。

【請求項 9】

ベーチェット病、強直性脊椎炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、特発性肺線維

症（ＩＰＦ）、再狭窄、糖尿病、貧血、疼痛、クローン病関連疾患、若年性関節リウマチ（ＪＲＡ）、Ｃ型肝炎ウイルス感染症、乾癬、乾癬性関節炎、及び慢性プラーク乾癬からなる群から選択されるＴＮＦ 関連疾患を治療するための医薬組成物であって、治療的有効量のヒト抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、前記ヒト抗体又はその抗原結合フラグメントは、

ａ）表面プラズモン共鳴によって測定した場合に  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  以下の  $K_{off}$  速度定数でヒトＴＮＦ から解離し、

ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含み、又は１、４、５、７若しくは８位へのアラニンの単一置換によって換若しくは１、３、４、６、７、８及び／又は９位への１から５個の保存的なアミノ酸置換によって配列番号３を修飾したアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３ドメインを有し、

ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含み、又は２、３、４、５、６、８、９、１０若しくは１１位へのアラニンの単一置換によって若しくは２、３、４、５、６、８、９、１０、１１及び／又は１２位への１から５個の保存的なアミノ酸置換によって配列番号４を修飾したアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３ドメインを有する、という特性を有する、前記医薬組成物。

【請求項１０】

ＴＮＦ 関連疾患を治療するための医薬組成物であって、配列番号１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）と配列番号２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）とを有する治療的有効量のヒト抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、前記ＴＮＦ 関連疾患が、ベーチェット病、強直性脊椎炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、再狭窄、糖尿病、貧血、疼痛、クローン病関連疾患、若年性関節リウマチ（ＪＲＡ）、Ｃ型肝炎ウイルス感染症、乾癬、乾癬性関節炎及び慢性プラーク乾癬から成る群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項１１】

前記ヒト抗体又はその抗原結合フラグメントがＤ２Ｅ７である、請求項８、９又は１０の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

ヒト抗体が、少なくとも１つの追加治療薬と共に投与される、請求項８、９又は１０の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

ＴＮＦ 関連疾患に罹患した対象を治療するための医薬組成物であって、治療的有効量の高親和性中和ヒト抗ＴＮＦ 抗体を含み、前記ＴＮＦ 関連疾患がベーチェット病、強直性脊椎炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、再狭窄、糖尿病、貧血、疼痛、クローン病関連疾患、若年性関節リウマチ（ＪＲＡ）、Ｃ型肝炎ウイルス感染症、乾癬、乾癬性関節炎、及び慢性プラーク乾癬から成る群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項１４】

Ｄ２Ｅ７が、少なくとも一つの追加治療薬と共に投与される、請求項１３に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

ａ）ヒト抗ＴＮＦ 抗体又はその抗原結合部分と薬剤的に許容される担体とを含む医薬組成物と、

ｂ）ＴＮＦ 関連疾患に罹患した患者を治療するための前記抗体医薬組成物を患者に投与するための指示書と、を備えたキット。

【請求項１６】

ＴＮＦ 関連疾患が、ベーチェット病、強直性脊椎炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、再狭窄、糖尿病、貧血、疼痛、クローン病関連疾患、若年性関節リウマチ（ＪＲＡ）、Ｃ型肝炎ウイルス感染症、乾癬、乾癬性関節炎、及び慢性プラーク乾癬からなる群から選択される、請求項１５に記載のキット。

【請求項 17】

前記抗体又はその抗原結合部分が D 2 E 7 である、請求項 16 に記載のキット。