

【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23年8月4日(2011.8.4)

【公表番号】特表2008-511542(P2008-511542A)

【公表日】平成20年4月17日(2008.4.17)

【年通号数】公開・登録公報2008-015

【出願番号】特願2007-518695(P2007-518695)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/24	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	33/12	(2006.01)
A 6 1 P	33/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/24	Z N A
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 N	5/00	B
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 P	21/08	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	Y
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	33/12	
A 6 1 P	33/02	
A 6 1 P	35/02	

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年6月14日(2011.6.14)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

h I L - 1 3 と特異的に結合し、h I L - 1 3 と h I L - 1 3 R の間の相互作用を変調し、次の C D R H 3 : 配列番号 3 を含む、治療用抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 2】

以下の C D R :

C D R H 1 : 配列番号 1

C D R H 2 : 配列番号 2

C D R H 3 : 配列番号 3

C D R L 1 : 配列番号 4

C D R L 2 : 配列番号 5

C D R L 3 : 配列番号 6

を含む、請求項 1 記載の治療用抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 3】

h I L - 1 3 と h I L - 1 3 R の間の相互作用を阻害または遮断する、請求項 1 または 2 記載の治療用抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 4】

配列番号 9 の配列番号 8 4 に示されるエピトープと特異的に結合し、h I L - 1 3 と h I L - 1 3 R の間の相互作用を変調する、治療用抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5】

抗体が配列番号 9 の残基 1 0 3 ないし 1 0 7 (両端を含めて) の間で結合する、請求項 4 記載の治療用抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 6】

抗体の h I L - 1 3 との結合が配列番号 9 の位置 1 0 7 にあるアルギニン残基の存在によるところの、請求項 5 記載の治療用抗体または抗原結合断片。

【請求項 7】

配列番号 9 の位置 1 0 7 にあるアルギニン残基のアラニン残基との置換が、配列番号 9 の位置 1 0 7 での置換が無いとした場合の抗体またはその抗原結合断片と配列番号 9 のポリペプチドとの間の結合と比較して、該抗体と h I L - 1 3 の間の結合の喪失をもたらすところの、請求項 6 記載の治療用抗体または抗原結合断片。

【請求項 8】

抗体が無傷の抗体であるところの、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の治療用抗体または抗原結合断片。

【請求項 9】

抗体がラット、マウス、靈長類 またはヒト由来であるところの、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の治療用抗体または抗原結合断片。

【請求項 10】

抗体がヒト化またはキメラ抗体であるところの、請求項 8 記載の治療用抗体。

【請求項 11】

抗体がヒト定常領域を含むところの、請求項 10 記載の抗体。

【請求項 12】

抗体が I g G アイソタイプの定常領域を含むところの、請求項 11 記載の抗体。

【請求項 13】

抗体が I g G 1 または I g G 4 であるところの、請求項 12 記載の抗体。

【請求項 14】

配列番号 7 の V H ドメインおよび配列番号 8 の V L ドメインを含む、請求項 9 記載のネズミ抗体。

【請求項 15】

配列番号 11 の V H ドメインおよび配列番号 15 の V L ドメインを含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 16】

配列番号 12 の V H ドメインおよび配列番号 15 の V L ドメインを含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 17】

配列番号 13 の V H ドメインおよび配列番号 15 の V L ドメインを含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 18】

配列番号 14 の V H ドメインおよび配列番号 15 の V L ドメインを含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 19】

配列番号 11 の V H ドメインおよび配列番号 16 の V L ドメインを含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 20】

配列番号 12 の V H ドメインおよび配列番号 16 の V L ドメインを含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 21】

配列番号 13 の V H ドメインおよび配列番号 16 の V L ドメインを含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 22】

配列番号 14 の V H ドメインおよび配列番号 16 の V L ドメインを含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 23】

IgG アイソタイプ（例えば、IgG1 または IgG4）のヒト定常領域をさらに含む、請求項 15～22 のいずれか一項に記載のヒト化抗体。

【請求項 24】

配列番号 18 の重鎖および配列番号 22 の軽鎖を含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 25】

配列番号 19 の重鎖および配列番号 22 の軽鎖を含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 26】

配列番号 20 の重鎖および配列番号 22 の軽鎖を含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 27】

配列番号 21 の重鎖および配列番号 22 の軽鎖を含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 28】

配列番号 18 の重鎖および配列番号 23 の軽鎖を含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 29】

配列番号 19 の重鎖および配列番号 23 の軽鎖を含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 30】

配列番号 20 の重鎖および配列番号 23 の軽鎖を含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 31】

配列番号 21 の重鎖および配列番号 23 の軽鎖を含む、請求項 10 記載のヒト化抗体。

【請求項 32】

hIL-13 と特異的に結合するヒト化治療用抗体またはその抗原結合断片であって、CDRH3（配列番号 3）を含み、配列番号 1、2、4、5 および 6 の CDR をさらに含んでもよく、ヒトアクセプター重鎖フレームワーク領域の 19、38、73 および 81 からなる群から選択された残基およびヒトアクセプター軽鎖フレームワークの位置 85 の残基が、CDRH3 が誘導されるドナー抗体フレームワーク中に見つかる対応する残基で置換されている、抗体またはその断片。

【請求項 3 3】

h I L - 1 3 と特異的に結合するヒト化治療用抗体またはその抗原結合断片であって、C D R H 3 (配列番号 3) を含み、配列番号 1 、 2 、 4 、 5 および 6 の C D R をさらに含んでもよく、ヒト重鎖フレームワークが以下の残基 (またはその同類置換基) の 1 つもししくは複数 を含み :

位置 残基

<u>3</u> 8	I
<u>1</u> 9	R
<u>7</u> 3	T
8 1	R

ヒト軽鎖が :

位置 残基

8 5	V
-----	---

を含む、抗体またはその断片。

【請求項 3 4】

断片が F a b 、 F a b ' 、 F (a b ') 2 、 F v 、 ジアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ミニ抗体、ミニボディ、単離された V H 、 単離された V L であるところの、 請求項 1 ~ 9 、 3 2 または 3 3 のいずれかに記載の抗原結合断片。

【請求項 3 5】

抗体が A D C C および / または補体活性化を減少させるように変異 F c 領域を含む、請求項 1 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 3 6】

第 1 および第 2 のベクターを含む形質転換またはトランスフェクトされた組換え宿主細胞であって、第 1 のベクターが上記のいずれかの請求項に記載の抗体の重鎖をコードするポリヌクレオチドを含み、該第 2 のベクターが上記のいずれかの請求項に記載の軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む、組換え宿主細胞。

【請求項 3 7】

第 1 のベクターが配列番号 7 のポリヌクレオチドを含み、第 2 のベクターが配列番号 8 のポリヌクレオチドを含む、請求項 3 6 記載の宿主細胞。

【請求項 3 8】

第 1 のベクターが配列番号 2 6 、配列番号 2 7 、配列番号 2 8 、配列番号 2 9 、配列番号 3 2 、配列番号 3 3 、配列番号 3 4 、配列番号 3 5 からなる群より選択されるポリヌクレオチドを含み、第 2 のベクターが配列番号 1 5 、配列番号 1 6 、配列番号 3 6 、配列番号 3 7 からなる群より選択されるポリヌクレオチドを含む、請求項 3 6 記載の宿主細胞。

【請求項 3 9】

細胞が真核生物由来である、請求項 3 6 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の宿主細胞。

【請求項 4 0】

細胞が哺乳動物由来である、請求項 3 9 記載の宿主細胞。

【請求項 4 1】

細胞が C H O または N S O である、請求項 3 9 または 4 0 記載の宿主細胞。

【請求項 4 2】

請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の治療用抗体の製法であって、請求項 3 6 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の宿主細胞を無血清培地にて培養する工程を含む、方法。

【請求項 4 3】

抗体が宿主により培地に分泌される、請求項 4 2 記載の方法。

【請求項 4 4】

抗体がさらに、該抗体を含有する培地に対して、少なくとも 9 5 % またはそれ以上まで精製されている、請求項 4 3 記載の方法。

【請求項 4 5】

9 8 % またはそれ以上で精製されている、請求項 4 4 記載の方法。

【請求項 4 6】

請求項 1 ないし 3 5 のいずれか一項に記載の治療用抗体またはその抗原結合断片と、医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 4 7】

アレルギー喘息、重篤な喘息、難治性喘息、ブリットル喘息、夜間喘息、月経前端息、ステロイド耐性喘息、ステロイド依存性喘息、アスピリン誘導性喘息、成人発症喘息、小児喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー鼻炎、クローン病、COPD、突発性肺線維症、全身性進行性硬化症、肝線維症、肝肉芽腫、住血吸虫症、リーシュマニア症、ホジキン病およびB細胞慢性リンパ性白血病からなる群より選択される疾患または障害の治療にて用いるための、請求項 1 ないし 3 5 のいずれか一項に記載の治療用抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 4 8】

アレルギー喘息、重篤な喘息、難治性喘息、ブリットル喘息、夜間喘息、月経前端息、ステロイド耐性喘息、ステロイド依存性喘息、アスピリン誘導性喘息、成人発症喘息、小児喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー鼻炎、クローン病、COPD、突発性肺線維症、全身性進行性硬化症、肝線維症、肝肉芽腫、住血吸虫症、リーシュマニア症、ホジキン病およびB細胞慢性リンパ性白血病からなる群より選択される疾患または障害を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ないし 3 5 のいずれか一項に記載の治療用抗体またはその抗原結合断片の使用。

【請求項 4 9】

hIL-13 と hIL-13R の間の結合を阻害する、請求項 1 ないし 3 5 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5 0】

hIL-13 と hIL-13R の間の結合を遮断する、請求項 4 9 記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5 1】

hIL-13 と特異的に結合し、hIL-13 と hIL-13R の間の相互作用を変調し、配列番号 9 の KKLFR エピトープに結合する、治療用抗体。

【請求項 5 2】

hIL-13 と hIL-13R の間の相互作用を阻害または遮断する、請求項 5 1 記載の治療用抗体。

【請求項 5 3】

hIL-13 に特異的に結合し、hIL-13 と hIL-13R との相互作用を変調し、 1.4×10^{-4} ないし 8.22×10^{-5} 秒⁻¹ の範囲の解離定数 k_{off} を有する治療用抗体。

【請求項 5 4】

hIL-13 と hIL-13R の間の相互作用を阻害または遮断する、請求項 5 3 記載の治療用抗体。

【請求項 5 5】

アレルギー喘息、重篤な喘息、難治性喘息、ブリットル喘息、夜間喘息、月経前端息、ステロイド耐性喘息、ステロイド依存性喘息、アスピリン誘導性喘息、成人発症喘息、小児喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー鼻炎、クローン病、COPD、突発性肺線維症、全身性進行性硬化症、肝線維症、肝肉芽腫、住血吸虫症、リーシュマニア症、ホジキン病、およびB細胞慢性リンパ性白血病からなる群より選択される疾患または障害の治療にて用いるための請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の抗体、および抗 - IL - 4 モノクローナル抗体の組合せ。

【請求項 5 6】

抗 - IL - 4 モノクローナル抗体がパソコリズマブである、請求項 5 5 記載の組合せ。

【請求項 5 7】

アレルギー喘息、重篤な喘息、難治性喘息、ブリットル喘息、夜間喘息、月経前端息、

ステロイド耐性喘息、ステロイド依存性喘息、アスピリン誘導性喘息、成人発症喘息、小児喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、クローン病、COPD、突発性肺線維症、全身性進行性硬化症、肝線維症、肝肉芽腫、住血吸虫症、リーシュマニア症、ホジキン病、B細胞慢性リンパ性白血病からなる群より選択される疾患または障害を治療するための医薬の製造における、請求項1ないし35のいずれか一項に記載の抗体ならびに抗-IL-4モノクローナル抗体の使用。

【請求項58】

抗-IL-4モノクローナル抗体が、請求項1ないし35のいずれか一項に記載の抗体と、同時に、連続的に、あるいは別々に投与される、請求項57記載の使用。

【請求項59】

抗-IL-4モノクローナル抗体がパソコリズマブである、請求項57または58記載の使用。

【請求項60】

請求項1ないし35のいずれか一項に記載の第1の抗体と、抗-IL-4抗体である第2の抗体と、医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項61】

抗-IL-4モノクローナル抗体がパソコリズマブである、請求項60記載の医薬組成物。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0187

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0187】

5. 臨床的使用

本発明の抗体は、アトピー性疾患／障害および慢性炎症性疾患／障害の治療に使用し得る。特に興味深いのは、アレルギー性喘息、特に重篤な喘息（すなわち副腎皮質ステロイドの全身投与を含めた現在の治療に無応答の喘息；Busse WWら、J Allergy Clin Immunol. 2000; 106: 1033～1042参照）、「難治性」喘息（処方された吸入ステロイドの最大推奨用量にもかかわらず制御の達成に至らないことによって特徴づけられる喘息の表現型として定義される、Barnes PJ (1998)、Eur Respir J. 12: 1208～1218）、「ブリットル」喘息（高用量の吸入ステロイドにもかかわらず広い最大呼気流量（PEF）の変動を維持している、重篤かつ不安定喘息に罹患している患者のサブグループを定義する、Ayreys JGら (1998) Thorax. 58: 315～321参照）、夜間喘息、月経前喘息、ステロイド耐性喘息（Woodcock AJ (1993) Eur Respir J. 6: 743～747参照）、ステロイド依存性喘息（高用量の経口ステロイドでのみ制御することができる喘息と定義される）、アスピリン誘導性喘息、成人発症喘息、小児喘息などの喘息の治療におけるその使用である。本発明の抗体は、急性の喘息の発症（喘息状態）を予防する、その頻度を減らす、またはその影響を緩和するために用い得る。また、本発明の抗体は、喘息の治療に用いられる他の医薬品の必要な投薬を減らすため（投与量または投薬頻度のいずれに関しても）にも用い得る。たとえば、本発明の抗体は、副腎皮質ステロイド治療などの喘息のステロイド治療に必要な投薬を減らすために用い得る（「ステロイド節約」）。本発明の抗体を用いて治療し得る他の疾患または障害には、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、好酸球性食道炎、特発性肺線維症などの線維性疾患または障害、進行性全身性硬化症（強皮症）、肝線維症、肝肉芽腫、住血吸虫症、リーシュマニア症、および細胞周期調節疾患、たとえばホジキン病、B細胞慢性リンパ性白血病が含まれる。本発明の抗体を用いて治療し得るさらなる疾患または障害は、上記の背景技術セクションに詳述されている。