

【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1部門第1区分

【発行日】平成24年9月27日(2012.9.27)

【公表番号】特表2012-506695(P2012-506695A)

【公表日】平成24年3月22日(2012.3.22)

【年通号数】公開・登録公報2012-012

【出願番号】特願2011-523864(P2011-523864)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	9/19	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	17/14	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/06	(2006.01)

A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/32	(2006.01)
A 6 1 P	25/30	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/00	A
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 K	9/19	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 K	16/24	Z N A
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	9/10	1 0 1

A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/28

【手続補正書】

【提出日】平成24年8月10日(2012.8.10)

【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】

配列番号25に記載の軽鎖可変領域及び配列番号26に記載の重鎖可変領域を含む、単離モノクローナル抗体、又はその抗原結合断片。

【請求項2】

前記軽鎖可変及び重鎖領域が、対応する軽鎖及び重鎖免疫グロブリン定常領域、並びに重鎖ヒンジ領域に融合する、請求項1に記載の単離抗体。

【請求項3】

請求項1に記載の抗体を含む医薬組成物。

【請求項4】

配列番号25及び配列番号26に記載の変異体を更に含み、かかる変異体が、IL-13(配列番号1)のエピトープに結合する能力を保持し、前記エピトープが、配列番号1の10の位置のアルギニン及び107の位置のアルギニンを含む、請求項2に記載の単離抗体。

【請求項5】

前記エピトープが、配列番号1の6の位置のセリン、13の位置のイソロイシン、14の位置のグルタミン酸、100の位置のロイシン、103の位置のリジン、106の位置のフェニルアラニン、及び108の位置のグルタミン酸からなる群から選択される残基を更に含む、請求項4に記載の単離抗体。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0178

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0178】

M1295及び関連結合領域を含む抗体断片の試験は、喘息の被験体において、潜在的に有用であり得る用量を含む、広範な用量(0.1mg/kg、0.3mg/kg、1.0mg/kg、3.0mg/kg、及び10.0mg/kg)について調べる。このフェイズ1研究で評価される用量範囲は、ラット及びカニクイザルにおけるヒトIL-13生物活性のインビトロ中和、毒性、及び薬物動態データ、並びに高親和性でヒトIL-13に結合する抗IL-13 mAbであるIMA-638を用いた臨床試験に基づく。

本発明は、以下を提供する。

(1) IL-13(配列番号1)のエピトープに結合する単離モノクローナル抗体又は

その抗原結合断片であって、前記エピトープが配列番号1の10の位置のアルギニン、及び107の位置のアルギニンを含む、前記モノクローナル抗体又はその抗原結合断片。

(2) 前記エピトープが、配列番号1の6の位置のセリン、13の位置のイソロイシン、14の位置のグルタミン酸、100の位置のロイシン、103の位置のリジン、106の位置のフェニルアラニン、及び108の位置のグルタミン酸からなる群から選択される残基を更に含む、(1)に記載のモノクローナル抗体。

(3) 軽鎖可変領域を含むパラトープを含み、更にa)配列番号1の10の位置のアルギニンでIL-13と相互作用し、且つb)配列番号1の14の位置のグルタミン酸と結合を形成するチロシン残基を含む単離モノクローナル抗体又はその抗原結合断片。

(4) 前記パラトープが、前記軽鎖可変領域にヒスチジン残基及びアスパラギン残基を更に含む、(3)に記載のモノクローナル抗体。

(5) 前記パラトープが、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、バリン、及びアルギニンからなる群から選択されるパラトープ接触残基を含む重鎖可変領域を更に含む、(3)に記載のモノクローナル抗体。

(6) 前記軽鎖可変領域が、配列番号2を含み、前記チロシンが、配列番号2の32の位置に存在し、前記重鎖可変領域が、配列番号3を含み、及び前記接触残基が、32の位置のチロシン、54の位置のトリプトファン、及び104の位置のチロシンを含む、(5)に記載のモノクローナル抗体。

(7) 軽鎖可変領域を含むパラトープを含み、更にa)配列番号1の10の位置のアルギニンでIL-13と相互作用し、且つb)配列番号1の6の位置のセリンと結合を形成するアスパラギン酸残基を含む単離モノクローナル抗体又はその抗原結合断片。

(8) 前記パラトープが、前記軽鎖可変領域にチロシン残基及びヒスチジン残基を更に含む、(7)に記載のモノクローナル抗体。

(9) 前記パラトープが、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、バリン、及びアルギニンから成る群から選択されるパラトープ接触残基を含む重鎖可変領域を更に含む、(7)に記載のモノクローナル抗体。

(10) 前記軽鎖可変領域が、配列番号25を含み、前記アスパラギン酸が、配列番号25の92の位置に存在し、前記重鎖可変領域が、配列番号26を含み、及び前記接触残基が、32の位置のチロシン、54の位置のトリプトファン、及び104の位置のチロシンを含む、(9)に記載のモノクローナル抗体。

(11) C863、HFAL62、及びM1295からなる群から選択されるモノクローナル抗体と、IL-13のエピトープに対する結合を競合する、単離モノクローナル抗体又はその抗原結合断片。

(12) IL-13のエピトープに対する結合を競合する前記抗体が、配列番号29に記載の軽鎖CDR3(L-CDR3)を含む、(11)に記載の単離モノクローナル抗体。

(13) 前記配列番号29に記載のL-CDR3が、以下の式(I)により更に定義される、(12)に記載の単離モノクローナル抗体：

式(I) - - Q - Q - Xaa₁ - Xaa₂ - Xaa₃ - Xaa₄ - P - Y - T (配列番号29)

(式中、Xaa₁は、His、Gln、又はProであってもよく；

Xaa₂は、Asn、Asp、Ser、Leu、Pro、Ile、Phe、Glu、又はValであってもよく；

Xaa₃は、Glu、Asp、Gly、Ser、Ile、Tyr、Trp、Asn、His、Val、Met、Arg、Leu、Phe、Proであってもよく、又は存在しなくてもよく；及び

Xaa₄は、Tyr、Gly、Ser、Ala、Val、Phe、Thr、Gluであってもよく、又は存在しなくてもよい)。

(14) IL-13のエピトープに対する結合を競合する前記抗体が、配列番号28に記載の重鎖可変領域を含む、(11)に記載の抗体。

(15) I L - 13 のエピトープに対する結合を競合する前記抗体が、配列番号 27 に記載の軽鎖可変領域を更に含む、(11)に記載の抗体。

(16) 配列番号 9 に記載の可変軽鎖及びその変異体、並びに配列番号 20 に記載の可変重鎖及びその変異体を含む単離モノクローナル抗体。

(17) 前記配列番号 9 に記載の可変軽鎖の変異体が、91 の位置のヒスチジン、92 の位置のアスパラギン、93 の位置のグルタミン酸、及び 94 の位置のチロシンからなる群から選択される残基における変化を含む、(16)に記載のモノクローナル抗体。

(18) 91 の位置のヒスチジン、92 の位置のアスパラギン、93 の位置のグルタミン酸、及び 94 の位置のチロシンからなる群から選択される前記残基が、以下のように異なるアミノ酸に変化している又は欠失している、(17)に記載のモノクローナル抗体：

【表 12】

ヒスチジン 位置91	アスパラギン 位置92	グルタミン酸 位置93	チロシン 位置94
Q	D	G	欠失
Q	D	Y	G
H	S	W	G
H	V	W	G
H	N	E	A
H	L	L	G
H	V	G	G
H	S	Y	G
Q	D	I	G
H	D	W	G
P	L	D	V
H	D	W	A
H	L	N	G
H	D	Y	A
H	E	S	G
H	D	P	G
H	S	H	G

ヒスチジン 位置91	アスパラギン 位置92	グルタミン酸 位置93	チロシン 位置94
H	D	欠失	Y
H	N	F	G
H	E	W	G
H	S	I	G
Q	D	L	G
H	D	S	G
H	D	N	S
H	S	W	A
H	D	W	S
H	F	W	G
P	I	D	A
H	D	W	E
H	L	D	S
H	D	L	G
H	L	M	G
P	L	D	S
H	D	R	D
H	S	S	G
H	S	V	G
H	N	V	G
P	L	E	A
H	N	H	G
Q	D	S	欠失
H	D	F	欠失
H	D	W	G
L	S	Y	E
H	L	T	N
H	D	V	S
H	D	T	G
H	V	S	G
H	L	W	G
H	D	P	G

ヒスチジン 位置91	アスパラギン 位置92	グルタミン酸 位置93	チロシン 位置94
H	S	W	G
Q	D	M	G
H	D	R	G
H	F	R	R
H	V	T	L
W	S	D	G
H	D	L	G
H	M	W	G
H	L	D	L
H	D	W	E
H	L	F	T
H	D	I	G
H	N	D	S
H	W	D	A
L	T	Y	E
P	L	T	H
H	D	V	G
W	D	G	G
Q	D	V	G
H	L	G	T
H	E	S	G
H	W	W	G
P	L	D	S
H	V	G	G
H	L	G	Q
H	E	L	G
H	E	W	G
H	D	F	A
H	F	W	G
H	S	A	G
H	L	I	E
Q	D	S	欠失
H	W	M	A
H	D	W	G

ヒスチジン 位置91	アスパラギン 位置92	グルタミン酸 位置93	チロシン 位置94
H	S	R	G
H	L	G	V
H	L	D	V
Q	D	欠失	Y
P	L	D	A
H	L	M	A
H	D	F	V
H	D	M	G
H	L	W	G
Q	D	L	G
P	I	D	G
H	S	L	G
H	D	W	G
H	N	E	G

。
(19) 前記配列番号20に記載の可変重鎖の変異体が、31の位置のスレオニン、34の位置のメチオニン、100の位置のメチオニン、及び106の位置のバリンからなる群から選択される残基における変化を含む、(16)に記載のモノクローナル抗体。
(20) 31の位置のスレオニン、34の位置のメチオニン、100の位置のメチオニン、及び106の位置のバリンからなる群から選択される前記残基が、以下のように異なるアミノ酸に変化している又は欠失している、(19)に記載のモノクローナル抗体：

【表13】

スレオニン 位置31	メチオニン 位置34	メチオニン 位置100	バリン 位置106
T	S	L	V
T	E	L	V
T	V	L	V
T	V	L	I

スレオニン 位置31	メチオニン 位置34	メチオニン 位置100	バリン 位置106
T	S	L	I
T	E	L	I
T	Q	L	V
S	S	L	I
S	S	L	V
S	V	L	V

- 。
- (21) 配列番号25に記載の軽鎖可変領域及び配列番号26に記載の重鎖可変領域を含む、単離モノクローナル抗体、又はその抗原結合断片。
- (22) 前記軽鎖可変及び重鎖領域が、対応する軽鎖及び重鎖免疫グロブリン定常領域、並びに重鎖ヒンジ領域に融合する、(21)に記載の单離抗体。
- (23) (21)に記載の抗体を含む医薬組成物。
- (24) 配列番号25及び配列番号26に記載の変異体を更に含み、かかる変異体が、IL-13(配列番号1)のエピトープに結合する能力を保持し、前記エピトープが、配列番号1の10の位置のアルギニン及び107の位置のアルギニンを含む、(22)に記載の单離抗体。
- (25) 前記エピトープが、配列番号1の6の位置のセリン、13の位置のイソロイシ

ン、14の位置のグルタミン酸、100の位置のロイシン、103の位置のリジン、106の位置のフェニルアラニン、及び108の位置のグルタミン酸からなる群から選択される残基を更に含む、(24)に記載の单離抗体。

(26) ヒト化重鎖可変領域及びヒト化軽鎖可変領域を含む单離ヒト化組換え抗体であって、前記ヒト化重鎖可変領域が、重鎖配列番号3の3つの相補性決定領域(CDR)及びヒト受容器抗体重鎖のヒトフレームワーク領域を含み、前記ヒト化軽鎖可変領域が、軽鎖配列番号2の3つの相補性決定領域及びヒト受容器抗体軽鎖のヒトフレームワーク領域を含み、前記ヒト化抗体が、STAT6シグナル伝達により測定したとき、THP-1細胞におけるIL-13のIL-13受容体への結合を低減する、前記单離ヒト化組換え抗体。

(27) 前記抗体が、(a)野生型IL-13誘導性Stat-6リン酸化により測定したとき、ヒトIL-13受容体アルファ1又は好適な動物のIL-13受容体に対するヒト組換え野生型ヒトIL-13の結合を阻害する、(b)ヒトIL-13受容体アルファ2又は好適な動物のIL-13受容体に対するヒト組換え野生型ヒトIL-13の結合を阻害する、(c)生理食塩水処理されたオボアルブミン感作動物に比べて、抗体で処理されたラット群の好酸球、リンパ球、マクロファージ、及び好中球細胞数を減少させる、及び(d)非特異的対照剤と比べて、化学的にアレルギー誘発された動物における気道抵抗性を低下させる、からなる群から選択されるIL-13ポリペプチドの少なくとも1つの活性を実質的に調節する、(26)に記載の抗体。

(28) 配列番号3、20、及び26からなる群から選択される重鎖可変領域のCDRを含む、(26)に記載の抗体。

(29) 配列番号2、9、14、及び26からなる群から選択される軽鎖可変領域のCDRを含む、(26)に記載の抗体。

(30) 表面プラズモン共鳴(Biacore)により測定したとき、 250 pM ($0.250 \times 10^{-9} \text{ M}$)未満の K_d でIL-13変異体R110Qに結合し、且つSTAT6シグナル伝達により測定したとき、THP-1細胞におけるIL-13のIL-13R2アルファ1への結合を阻止する、ヒトIL-13に免疫特異的な抗原結合抗体断片であって、前記抗体が、Arg10、Ile13、Glu14を含むヘリックスAの残基、及びLys103、Phe106、Arg107、Glu108を含むヘリックスDの残基において、ヒトIL-13と接触することを示され得、この場合の原子間距離が4.0を超えない、前記抗原結合抗体断片。

(31) (1)に記載のIL-13抗体をコードする单離核酸。

(32) (31)に記載の单離核酸を含む、核酸ベクター。

(33) (31)に記載の单離核酸を含む、原核又は真核宿主細胞。

(34) (1)に記載のIL-13抗体と、製薬上許容できる担体又は希釈剤とを含む組成物。

(35) 有効量の(1)に記載の抗体を含む組成物を接触させる又は投与する工程を含む、細胞、組織、器官、又は動物におけるIL-13関連病状を診断又は治療する方法。

(36) 前記IL-13関連病状が喘息である、(35)に記載の方法。

(37) 前記有効量が、前記細胞、組織、器官又は動物1キログラム当たり0.001~50mgである、(35)に記載の方法。

(38) 前記接触又は前記投与が、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹腔内、関節包内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺臓内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊髓内、滑液囊内、胸郭内、子宮内、膀胱内、病巣内、ボーラス、膣内、直腸、バッカル、舌下、鼻腔内、又は経皮から選択される少なくとも1つの方式による、(35)に記載の方法。

(39) 検出可能な標識又はリポーター、抗感染薬、循環器(CV)系薬、中枢神経系(CNS)薬、自律神経系(ANS)薬、呼吸器薬、胃腸(GI)管薬、ホルモン又はホルモン刺激薬、体液又は電解質平衡薬、血液製剤、抗新生物薬、免疫調節薬、栄養製品、

サイトカイン、又はサイトカイン拮抗薬から選択される、少なくとも1つの化合物又はポリペプチドの有効量を含む少なくとも1つの組成物を、前記(a)接触又は投与の、前、同時、又は後に投与することを更に含む、(35)に記載の方法。

(40) それを必要としている患者の細胞、組織、又は器官と、(1)に記載のIL-13抗体との接触を促進するのに好適である医療機器。

(41) (1)に記載の少なくとも1つのIL-13抗体の、溶液又は凍結乾燥形態を含む、容器及び包装材を含む、ヒトの製薬又は診断用途向けの製造品(article of manufacture)。

(42) 前記容器が、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹腔内、関節包内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺臓内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊髄内、滑液囊内、胸郭内、子宮内、膀胱内、病巣内、ボーラス、膣内、直腸、バッカル、舌下、鼻腔内、又は経皮的送達デバイス又は系の構成要素である、(41)に記載の製造品。

(43) (1)に記載の少なくとも1つの単離された哺乳動物IL-13抗体を產生する方法であって、前記抗体を回収可能な量で発現し得る宿主細胞、トランスジェニック動物、トランスジェニック植物又は植物細胞を提供すること、を含む前記方法。

(44) (43)に記載の方法により生成される、IL-13抗体。

(45) ヘリックスA(Arg10、Ile13、Glu14)の残基、及びヘリックスD(Lys103、Phe106、Arg107、Glu108)の残基を含むIL-13エピトープ、又はその模倣ペプチドを用いる宿主の免疫方法。

(46) (1)～(22)及び(24)～(30)のいずれか一項に記載の抗体を含む医薬組成物。

(47) IL-13介在疾患を治療する薬剤を製造するための、(1)～(22)及び(24)～(30)のいずれか一項に記載の抗IL-13抗体の使用。