

【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26年6月5日 (2014.6.5)

【公表番号】特表2013-544078(P2013-544078A)

【公表日】平成25年12月12日 (2013.12.12)

【年通号数】公開・登録公報2013-067

【出願番号】特願2013-534142(P2013-534142)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (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)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 16/24 Z N A

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

C 0 7 K 16/46

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 17/00

【手続補正書】

【提出日】平成26年4月18日 (2014.4.18)

【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】

a . 配列番号 2 または配列番号 1 4 の配列を含む可変軽鎖、および

b . 配列番号 5 の配列を含む可変重鎖

を含む、ヒト T N F に特異的に結合する抗体。

【請求項 2】

前記可変軽鎖が配列番号 2 の配列を含む、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 3】

前記可変軽鎖が配列番号 14 の配列を含む、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 4】

配列番号 7 の配列を含むリンカーをさらに有する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 5】

配列番号 10 の配列を含む、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 6】

配列番号 17 の配列を含む、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 7】

治療有効量の請求項 1 に記載の抗体および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

## 【請求項 8】

TNF 媒介性疾患を処置するための、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 9】

前記 TNF 媒介性疾患が、ブドウ膜炎、ベーチェット病、網膜炎、眼球乾燥、緑内障、シェーグレン症候群、糖尿病性神経障害、強膜炎、加齢黄斑変性、および角膜炎からなる群から選択される眼障害である、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 10】

眼投与、鼻腔内投与、耳投与、舌下投与、経皮投与、局所投与、経口投与、経鼻投与、直腸投与、または非経口投与によって投与されることを特徴とする、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 11】

抗体 0.1 mg から 100 mg を含む単一用量または分割用量で投与されることを特徴とする、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 12】

前記 TNF 媒介性疾患がブドウ膜炎であり、前記薬学的組成物が被験体の眼に対して局所投与されることを特徴とする、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 13】

請求項 1 に記載の抗体をコードする、単離された核酸分子。

## 【請求項 14】

請求項 13 に記載の核酸分子を含むベクター。

## 【請求項 15】

請求項 14 に記載のベクターを含む宿主細胞。

## 【請求項 16】

Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、単鎖Fv(scFv)、Fvフラグメント、または直鎖抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 17】

請求項 1 に記載の抗体を含む、二価または二重特異性の分子。

## 【請求項 18】

抗体の凝集の傾向を低減するための方法であって、1つまたは複数のアミノ酸置換を、該抗体の可変軽鎖(VL)および可変重鎖(VH)の境界に導入するステップを含み、ここで、該1つまたは複数の置換が、該VLと該VHとの間の自由エネルギーを少なくとも0.5 kcal/mol低減するように選択される残基位置であり、それによって親抗体に比べて該抗体の凝集傾向を低減する、方法。

## 【請求項 19】

前記抗体が、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、単鎖Fv(scFv)、Fvフラグメント、ダイアボディ、単鎖ダイアボディ、タンデム抗体、または直鎖抗体である、請求項 18 に記載の方法。

## 【請求項 20】

前記抗体の可変軽鎖の配列が、配列番号 1 の配列に対して少なくとも65%の同一性を

有する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

変換が、前記可変軽鎖の A H o 50 位および / または A H o 47 位の置換を含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記置換が、前記可変軽鎖の A H o 50 位のアルギニン ( R ) および / または A H o 47 位のアルギニン ( R ) である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記可変軽鎖の A H o 47 位および / または 50 位のリジン ( K ) が、アルギニン ( R ) によって置換されている、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記抗体が、配列番号 1 の配列に対して少なくとも 85 % の同一性を有する可変重鎖配列を有する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 25】

前記抗体が、配列番号 3 の配列または配列番号 4 の配列に対して少なくとも 85 % の同一性を有する可変重鎖配列を有する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 26】

前記可変重鎖の A H o 12 位、103 位、および 144 位のアミノ酸置換をさらに含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 27】

請求項 18 に記載の方法によって生成される抗体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

本発明は、本発明の抗 T N F 抗体を含む薬学的組成物を、T N F 媒介性障害の処置を必要とする被験体に投与するステップを含む、T N F 媒介性障害を処置する方法も提供する。ある態様では、T N F アルファ媒介性障害は、ブドウ膜炎、ベーチェット病、網膜炎、眼球乾燥、緑内障、シェーグレン症候群 ( S j o r g e n s y n d r o m e ) 、糖尿病性神経障害、強膜炎、加齢黄斑変性、および角膜炎からなる群から選択される眼障害である。

本発明の好ましい実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

( 項目 1 )

a . 配列番号 2 または配列番号 14 の配列を含む可変軽鎖、および

b . 配列番号 5 の配列を含む可変重鎖

を含む、ヒト T N F に特異的に結合する抗体。

( 項目 2 )

前記可変軽鎖が配列番号 2 の配列を含む、項目 1 に記載の抗体。

( 項目 3 )

前記可変軽鎖が配列番号 14 の配列を含む、項目 1 に記載の抗体。

( 項目 4 )

配列番号 7 の配列を含むリンカーをさらに有する、項目 1 に記載の抗体。

( 項目 5 )

配列番号 10 の配列を含む、項目 1 に記載の抗体。

( 項目 6 )

配列番号 17 の配列を含む、項目 1 に記載の抗体。

( 項目 7 )

治療有効量の項目 1 に記載の抗体および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物

。

( 項目 8 )

項目 7 に記載の薬学的組成物を、TNF 媒介性疾患の処置を必要とする被験体に投与  
するステップを含む、TNF 媒介性疾患を処置する方法。

( 項目 9 )

前記 TNF 媒介性疾患が、ブドウ膜炎、ベーチェット病、網膜炎、眼球乾燥、緑内障  
、シェーグレン症候群、糖尿病性神経障害、強膜炎、加齢黄斑変性、および角膜炎からな  
る群から選択される眼障害である、項目 8 に記載の方法。

( 項目 10 )

前記薬学的組成物が、眼投与、鼻腔内投与、耳投与、舌下投与、経皮投与、局所投与、  
経口投与、経鼻投与、直腸投与、または非経口投与によって投与される、項目 8 に記載の  
方法。

( 項目 11 )

前記薬学的組成物が、抗体 0.1 mg から 100 mg を含む単一用量または分割用量で  
投与される、項目 10 に記載の方法。

( 項目 12 )

前記 TNF 媒介性疾患がブドウ膜炎であり、前記薬学的組成物が前記被験体の眼に対  
して局所投与される、項目 8 に記載の方法。

( 項目 13 )

項目 1 に記載の抗体をコードする、単離された核酸分子。

( 項目 14 )

項目 13 に記載の核酸分子を含むベクター。

( 項目 15 )

項目 14 に記載のベクターを含む宿主細胞。

( 項目 16 )

Fab、Fab'、F(ab)'<sub>2</sub>、単鎖Fv(scFv)、Fvフラグメント、また  
は直鎖抗体である、項目 1 に記載の抗体。

( 項目 17 )

項目 1 に記載の抗体を含む、二価または二重特異性の分子。

( 項目 18 )

抗体の凝集の傾向を低減するための方法であって、1つまたは複数のアミノ酸置換を、  
該抗体の可変軽鎖(VL)および可変重鎖(VH)の境界に導入するステップを含み、こ  
こで、該1つまたは複数の置換が、該VLと該VHとの間の自由エネルギーを少なくとも  
0.5 kcal/mol 低減するように選択される残基位置であり、それによって親抗体  
に比べて該抗体の凝集傾向を低減する、方法。

( 項目 19 )

前記抗体が、Fab、Fab'、F(ab)'<sub>2</sub>、単鎖Fv(scFv)、Fvフラグ  
メント、ダイアボディ、単鎖ダイアボディ、タンデム抗体、または直鎖抗体である、項目  
18 に記載の方法。

( 項目 20 )

前記抗体の可変軽鎖の配列が、配列番号 1 の配列に対して少なくとも 65% の同一性を  
有する、項目 18 に記載の方法。

( 項目 21 )

改変が、前記可変軽鎖のA H o 50 位および / またはA H o 47 位の置換を含む、項目  
20 に記載の方法。

( 項目 22 )

前記置換が、前記可変軽鎖のA H o 50 位のアルギニン(R)および / またはA H o 4  
7 位のアルギニン(R)である、項目 21 に記載の方法。

( 項目 23 )

前記可変軽鎖のA H o 47 位および / または50 位のリジン(K)が、アルギニン(R

）によって置換されている、項目 2 2 に記載の方法。

（項目 2 4）

前記抗体が、配列番号 1 の配列に対して少なくとも 8 5 % の同一性を有する可変重鎖配列を有する、項目 1 8 に記載の方法。

（項目 2 5）

前記抗体が、配列番号 3 の配列または配列番号 4 の配列に対して少なくとも 8 5 % の同一性を有する可変重鎖配列を有する、項目 1 8 に記載の方法。

（項目 2 6）

前記可変重鎖の A H o 1 2 位、1 0 3 位、および 1 4 4 位のアミノ酸置換をさらに含む、項目 1 8 に記載の方法。

（項目 2 7）

項目 1 8 に記載の方法によって生成される抗体。