

【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25年3月14日 (2013.3.14)

【公表番号】特表2011-520898(P2011-520898A)

【公表日】平成23年7月21日 (2011.7.21)

【年通号数】公開・登録公報2011-029

【出願番号】特願2011-509636(P2011-509636)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (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 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/24 Z N A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 U

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 17/06

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 11/06

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成24年2月14日 (2012.2.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 4】

当業者の知る通り、本発明の抗体は種々の用途を有する。例えば本発明の蛋白質は例えば敗血症、癌（例えば多発性骨髄腫疾患（MM）、腎細胞癌（RCC）、形質細胞性白血病、リンパ腫、B-リンパ増殖性障害（BLPD）、および前立腺癌）、骨再吸収、骨粗鬆症、悪液質、乾癬、メサングウム増殖性糸球体腎炎、カボジ肉腫、AIDS 関連リンパ腫、および炎症性疾患（例えば、関節リウマチ、全身発症性若年性特発性関節炎、高ガンマグロブリン血症、クローン病、潰瘍性結腸炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性硬化症、キャッスルマン病、IgM免疫グロブリン血症、心臓粘液腫、喘息、アレルギー性喘息および自己免疫インシュリン依存性真正糖尿病）のような障害におけるIL-6受容体活性化を防止するための治療剤として使用される。本発明の抗体はまた、診断キット中の試薬として、または診断ツールとして使用され、あるいはこれらの抗体は治療用

試薬を生成するための競合試験において使用できる。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

単離された完全ヒト抗体であって、gp130 媒介細胞内シグナリングカスケードが該抗体の存在下で活性化されないように、IL-6/IL-6R 複合体 (IL-6Rc) に結合し、そして IL-6/IL-6R 受容体複合体 (IL-6Rc) が gp130 に結合することを防止し、ここで該抗体が：

(i) 下記：

(a) 軽鎖相補性決定領域3 (CDR3) におけるアミノ酸配列 QQSXSYP L T (ここで、X は N または Q である)；

(b) 重鎖相補性決定領域2 (CDR2) におけるアミノ酸配列 G I I P X₁ F X₂ T T K Y A Q X₃ F Q G (ここで、X₁ は L または A であり、X₂ は D または E であり、そして X₃ は Q または K である)；

(c) 重鎖相補性決定領域3 (CDR3) におけるアミノ酸配列 D R D I L T D Y Y P X G G M D V (ここで、X は M または L である)；および、

(d) フレームワーク領域3 (FRW3) におけるアミノ酸配列 T A V X Y C A R (ここで、X は F または Y である)；

を含む抗体；

(i i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む可変重鎖領域および配列番号4のアミノ酸配列を含む可変軽鎖領域を含む抗体；

(i i i) 軽鎖 CDR3 領域におけるアミノ酸配列 Q Q S N S Y P L T、重鎖 CDR2 領域におけるアミノ酸配列 G I I P L F D T T K Y A Q K F Q G、重鎖 CDR3 領域におけるアミノ酸配列 D R D I L T D Y Y P M G G M D V、および FRW3 領域におけるアミノ酸配列 T A V Y Y C A R を含む抗体；

(i v) 軽鎖 CDR3 領域におけるアミノ酸配列 Q Q S N S Y P L T、重鎖 CDR2 領域におけるアミノ酸配列 G I I P L F D T T K Y A Q K F Q G、重鎖 CDR3 領域におけるアミノ酸配列 D R D I L T D Y Y P L G G M D V、および FRW3 領域におけるアミノ酸配列 T A V Y Y C A R を含む抗体；

(v) 軽鎖 CDR3 領域におけるアミノ酸配列 Q Q S N S Y P L T、重鎖 CDR2 領域におけるアミノ酸配列 G I I P A F E T T K Y A Q K F Q G、重鎖 CDR3 領域におけるアミノ酸配列 D R D I L T D Y Y P L G G M D V、および FRW3 領域におけるアミノ酸配列 T A V Y Y C A R を含む抗体；ならびに、

(v i) 軽鎖 CDR3 領域におけるアミノ酸配列 Q Q S Q S Y P L T、重鎖 CDR2 領域におけるアミノ酸配列 G I I P A F E T T K Y A Q K F Q G、重鎖 CDR3 領域におけるアミノ酸配列 D R D I L T D Y Y P L G G M D V、および FRW3 領域におけるアミノ酸配列 T A V Y Y C A R を含む抗体、

よりなる群から選択される抗体を交差ブロッキングする、項目1記載の抗体。

(項目2)

前記抗体が IL-6Rc に対して少なくとも 1×10^{-8} の親和性を有する、項目1記載の抗体。

(項目3)

前記抗体が IL-6Rc に対して少なくとも 1×10^{-9} の親和性を有する、項目1記載の抗体。

(項目4)

前記抗体が IL-6 受容体 (IL-6R) のドメイン3におけるエピトープに結合し、該エピトープは少なくともアミノ酸配列 A E R S K T を含む、項目1記載の抗体。

(項目5)

前記抗体が IL-6 および IL-6R の間の相互作用をモジュレートしない、項目1記載の抗体。

(項目6)

前記抗体が I L - 6 R にも結合する、項目 1 記載の抗体。

(項目 7)

前記抗体が配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 1 領域、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 2 領域、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 3 領域、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 1 領域、配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 2 領域、および配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 3 領域を含む、項目 1 記載の抗体。

(項目 8)

前記抗体が：

(a) 配列番号 1 5、1 8 または 2 1 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 1 領域；

(b) 配列番号 1 6、1 9、2 2、3 3、3 4 または 3 5 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 2 領域；

(c) 配列番号 1 7、2 0、2 3、3 6 または 3 7 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 3 領域；

(d) 配列番号 2 4、2 7、2 8、または 3 0 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 1 領域；

(e) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 2 領域；および、

(f) 配列番号 2 6、2 9、3 1 または 3 2 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 3 領域を含む、項目 1 記載の単離された抗体。

(項目 9)

前記抗体が配列番号 2 から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変配列および配列番号 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列を含む、項目 1 記載の抗体。

(項目 1 0)

前記抗体が I g G アイソタイプである、項目 1 記載の抗体。

(項目 1 1)

前記抗体が I g G 1 アイソタイプである、項目 1 記載の抗体。

(項目 1 2)

前記抗体が配列番号 2、8、または 1 2 から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変配列および配列番号 4、6、1 0 または 1 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列を含む、項目 1 記載の抗体。

(項目 1 3)

単離された完全ヒトモノクローナル抗 I L - 6 R c 抗体、またはそのフラグメントであって、該抗体が：

(a) 配列番号 1 5、1 8 または 2 1 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 1 領域；

(b) 配列番号 1 6、1 9、2 2、3 3、3 4 または 3 5 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 2 領域；

(c) 配列番号 1 7、2 0、2 3、3 6 または 3 7 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 3 領域；

(d) 配列番号 2 4、2 7、2 8、または 3 0 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 1 領域；

(e) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 2 領域；および、

(f) 配列番号 2 6、2 9、3 1 または 3 2 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 3 領域、を含み、そして、該抗体が I L - 6 / I L - 6 R 複合体に結合する、抗体。

(項目 1 4)

前記抗体が I L - 6 R にも結合する、項目 1 3 記載の抗体。

(項目 1 5)

前記抗体が I g G アイソタイプである、項目 1 3 記載の抗体。

(項目 1 6)

前記抗体が I g G 1 アイソタイプである、項目 1 3 記載の抗体。

(項目 1 7)

前記抗体が配列番号 2、8、または 1 2 から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変配列および配列番号 4、6、1 0 または 1 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列を含む、項目

1 3 記載の抗体。

(項目 1 8)

前記抗体が配列番号 2 から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変配列および配列番号 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列を含む、項目 1 3 記載の抗体。

(項目 1 9)

前記項目のいずれか 1 項に記載の抗体および担体を含む、医薬組成物。

(項目 2 0)

対象における関節リウマチ、クローン病、乾癬、多発性硬化症または喘息に関連する臨床適応症の症状を軽減する方法であって、該方法が、項目 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の抗体を、該軽減を必要とする対象に、関節リウマチ、クローン病、乾癬、多発性硬化症または喘息に関連する臨床適応症の症状を軽減するために十分な量で投与する工程を含む、方法。

(項目 2 1)

前記対象がヒトである、項目 2 0 記載の方法。

(項目 2 2)

癌、自己免疫疾患または炎症性障害の症状を軽減する方法であって、該方法が、項目 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の抗体を、該軽減を必要とする対象に、該対象における癌、自己免疫疾患または炎症性障害の症状を軽減するために十分な量で投与する工程を含む、方法。

(項目 2 3)

前記対象がヒトである、項目 2 2 記載の方法。

【手続補正 2】

【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】

単離された完全ヒト抗体であって、g p 1 3 0 媒介細胞内シグナリングカスケードが該抗体の存在下で活性化されないように、I L - 6 / I L - 6 R 複合体 (I L - 6 R c) に結合し、そして I L - 6 / I L - 6 R 受容体複合体 (I L - 6 R c) が g p 1 3 0 に結合することを防止し、ここで該抗体が：

(i) 下記：

(a) 軽鎖相補性決定領域 3 (C D R 3) におけるアミノ酸配列 Q Q S X S Y P L T (ここで、X は N または Q である) ；

(b) 重鎖相補性決定領域 2 (C D R 2) におけるアミノ酸配列 G I I P X ₁ F X ₂ T T K Y A Q X ₃ F Q G (ここで、X ₁ は L または A であり、X ₂ は D または E であり、そして X ₃ は Q または K である) ；

(c) 重鎖相補性決定領域 3 (C D R 3) におけるアミノ酸配列 D R D I L T D Y Y P X G G M D V (ここで、X は M または L である) ；および、

(d) フレームワーク領域 3 (F R W 3) におけるアミノ酸配列 T A V X Y C A R (ここで、X は F または Y である) ；

を含む抗体；

(i i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む可変重鎖領域および配列番号 4 のアミノ酸配列を含む可変軽鎖領域を含む抗体；

(i i i) 軽鎖 C D R 3 領域におけるアミノ酸配列 Q Q S N S Y P L T、重鎖 C D R 2 領域におけるアミノ酸配列 G I I P L F D T T K Y A Q K F Q G、重鎖 C D R 3 領域におけるアミノ酸配列 D R D I L T D Y Y P M G G M D V、および F R W 3 領域におけるアミノ酸配列 T A V Y Y C A R を含む抗体；

(i v) 軽鎖 C D R 3 領域におけるアミノ酸配列 Q Q S N S Y P L T、重鎖 C D R 2 領域におけるアミノ酸配列 G I I P L F D T T K Y A Q K F Q G、重鎖 C D R 3 領域におけるアミノ酸配列 D R D I L T D Y Y P L G G M D V、および F R W 3 領域におけるアミノ酸配列 T A V Y Y C A R を含む抗体；

(v) 軽鎖 C D R 3 領域におけるアミノ酸配列 Q Q S N S Y P L T、重鎖 C D R 2 領域におけるアミノ酸配列 G I I P A F E T T K Y A Q K F Q G、重鎖 C D R 3 領域におけるアミノ酸配列 D R D I L T D Y Y P L G G M D V、および F R W 3 領域におけるアミノ酸配列 T A V Y Y C A R を含む抗体；ならびに、

(v i) 軽鎖 C D R 3 領域におけるアミノ酸配列 Q Q S Q S Y P L T、重鎖 C D R 2 領域におけるアミノ酸配列 G I I P A F E T T K Y A Q K F Q G、重鎖 C D R 3 領域におけるアミノ酸配列 D R D I L T D Y Y P L G G M D V、および F R W 3 領域におけるアミノ酸配列 T A V Y Y C A R を含む抗体、

よりなる群から選択される抗体を交差ブロッキングする、抗体。

【請求項 2】

前記抗体が I L - 6 R c に対して少なくとも 1×10^{-8} の親和性を有する、請求項 1 記載の抗体。

【請求項 3】

前記抗体が I L - 6 R c に対して少なくとも 1×10^{-9} の親和性を有する、請求項 1 記載の抗体。

【請求項 4】

前記抗体が I L - 6 受容体 (I L - 6 R) のドメイン 3 におけるエピトープに結合し、該エピトープは少なくともアミノ酸配列 A E R S K T を含む、請求項 1 記載の抗体。

【請求項 5】

前記抗体が I L - 6 および I L - 6 R の間の相互作用をモジュレートしない、請求項 1 記載の抗体。

【請求項 6】

前記抗体が I L - 6 R にも結合する、請求項 1 記載の抗体。

【請求項 7】

前記抗体が配列番号 15 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 1 領域、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 2 領域、配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 3 領域、配列番号 24 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 1 領域、配列番号 25 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 2 領域、および配列番号 26 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 3 領域を含む、請求項 1 記載の抗体。

【請求項 8】

前記抗体が：

- (a) 配列番号 15、18 または 21 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 1 領域；
- (b) 配列番号 16、19、22、33、34 または 35 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 2 領域；
- (c) 配列番号 17、20、23、36 または 37 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 3 領域；
- (d) 配列番号 24、27、28、または 30 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 1 領域；
- (e) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 2 領域；および、
- (f) 配列番号 26、29、31 または 32 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 3 領域を含む、請求項 1 記載の単離された抗体。

【請求項 9】

前記抗体が配列番号 2 から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変配列および配列番号 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列を含む、請求項 1 記載の抗体。

【請求項 10】

前記抗体が I g G アイソタイプである、請求項 1 記載の抗体。

【請求項 11】

前記抗体が I g G 1 アイソタイプである、請求項 1 記載の抗体。

【請求項 1 2】

前記抗体が配列番号 2、8、または 12 から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変配列および配列番号 4、6、10 または 14 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列を含む、請求項 1 記載の抗体。

【請求項 1 3】

単離された完全ヒトモノクローナル抗 I L - 6 R c 抗体、またはそのフラグメントであって、該抗体が：

- (a) 配列番号 15、18 または 21 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 1 領域；
 - (b) 配列番号 16、19、22、33、34 または 35 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 2 領域；
 - (c) 配列番号 17、20、23、36 または 37 のアミノ酸配列を含む V_H C D R 3 領域；
 - (d) 配列番号 24、27、28、または 30 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 1 領域；
 - (e) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 2 領域；および、
 - (f) 配列番号 26、29、31 または 32 のアミノ酸配列を含む V_L C D R 3 領域、
- を含み、そして、該抗体が I L - 6 / I L - 6 R 複合体に結合する、抗体。

【請求項 1 4】

前記抗体が I L - 6 R にも結合する、請求項 1 3 記載の抗体。

【請求項 1 5】

前記抗体が I g G アイソタイプである、請求項 1 3 記載の抗体。

【請求項 1 6】

前記抗体が I g G 1 アイソタイプである、請求項 1 3 記載の抗体。

【請求項 1 7】

前記抗体が配列番号 2、8、または 12 から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変配列および配列番号 4、6、10 または 14 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列を含む、請求項 1 3 記載の抗体。

【請求項 1 8】

前記抗体が配列番号 2 から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変配列および配列番号 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列を含む、請求項 1 3 記載の抗体。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の抗体および担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 0】

対象における関節リウマチ、クローン病、乾癬、多発性硬化症または喘息に関連する臨床適応症の症状を軽減するための組成物であって、該組成物は、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の抗体を、関節リウマチ、クローン病、乾癬、多発性硬化症または喘息に関連する該臨床適応症の該症状を軽減するために十分な量で含み、そして該組成物は、該軽減を必要とする対象に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2 1】

前記対象がヒトである、請求項 2 0 記載の組成物。

【請求項 2 2】

癌、自己免疫疾患または炎症性障害の症状を軽減するための組成物であって、該組成物は、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の抗体を、該対象における癌、自己免疫疾患または炎症性障害の該症状を軽減するために十分な量で含み、そして該組成物は、該軽減を必要とする対象に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2 3】

前記対象がヒトである、請求項 2 2 記載の組成物。