

【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5月30日(2013.5.30)

【公表番号】特表2012-524071(P2012-524071A)

【公表日】平成24年10月11日(2012.10.11)

【年通号数】公開・登録公報2012-041

【出願番号】特願2012-505960(P2012-505960)

【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	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 1 2 P	21/08	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/24	Z N A
C 1 2 N	15/00	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 1 2 P	21/08	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	F
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	43/00	1 0 1

【手続補正書】

【提出日】平成25年4月15日(2013.4.15)

【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) ヒトTNF-に特異的に結合し；
- (b) ヒトTNF-への結合に関して、配列番号2のV<sub>H</sub>配列および配列番号4のV<sub>L</sub>配列を含む抗体と競合し；
- (c) 配列番号5(CDR-H1)、配列番号6(CDR-H2)、配列番号7(CDR-H3)、配列番号8(CDR-L1)、配列番号9(CDR-L2)および配列番号10(CDR-H3)のCDRと比較して7個までのアミノ酸置換を全体で有する6個のCDRを含む〔ここで、いずれかの個々のCDRは、配列番号5(CDR-H1)、配列番号6(CDR-H2)、配列番号7(CDR-H3)、配列番号8(CDR-L1)、配列番号9(CDR-L2)および配列番号10(CDR-H3)の対応するCDRと比較して3個以下のアミノ酸置換を有する〕；並びに
- (d) 以下から選択される：
  - (1) CDR-L1置換R7Q; A11S; R7Q+A11S; N8T; N8T+A11S; I6T; A11G; I6T+A11G; Q4G; Q4G+A11S; Q4G+A11G; Q4H; Q4H+A11S; Q4R+A11S; G5S+A11S; N8S+A11S; I6T+A11S; N8T+A11G;
  - (2) CDR-L2置換S3KまたはS3R; T4H、T4Q、T4F、T4WまたはT4Y; L5RまたはL5K; Q6R;
  - (3) CDR-H1置換A3G；および
  - (4) CDR-H2置換T3N

少なくとも1つのアミノ酸置換あるいはアミノ酸置換の組合せを有する、

モノクローナル抗体またはその結合性断片。

【請求項 2】

CDR-L2におけるS3KまたはS3R; CDR-L2におけるT4H、T4Q、T4F、T4WまたはT4Y; CDR-L2におけるL5RまたはL5K; CDR-L2におけるQ6R; CDR-H1におけるA3G；およびCDR-H2におけるT3Nから選択される少なくとも1つのアミノ酸置換を含む、請求項1に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

【請求項 3】

CDR-L2におけるT4F、T4WまたはT4Y; CDR-L2におけるL5RまたはL5K; CDR-L2におけるQ6R; CDR-H1におけるA3G；およびCDR-H2におけるT3Nから選択される少なくとも1つのアミノ酸置換を含む、請求項1または2に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

【請求項 4】

CDR-L1におけるR7Q; CDR-L1におけるA11S; CDR-L1におけるR7Q+A11S; CDR-L1におけるN8T; CDR-L1におけるN8T+A11S; CDR-L1におけるI6T; CDR-L1におけるA11G; CDR-L1におけるI6T+A11G; CDR-L1におけるQ4G; CDR-L1におけるQ4G+A11S; CDR-L1におけるQ4G+A11G; CDR-L1におけるQ4H; CDR-L1におけるQ4H+A11S; CDR-L1におけるQ4R+A11S; CDR-L1におけるG5S+A11S; CDR-L1におけるN8S+A11S; CDR-L1におけるI6T+A11S; およびCDR-L1におけるN8T+A11Gから選択される少なくとも1つのアミノ酸置換あるいはアミノ酸置換の組合せを含む、請求項1または2に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

【請求項 5】

前記置換が、

- (i) CDR-L1置換Q4G; Q4H; G5S; I6T; R7Q; N8SまたはN8

T ; A 1 1 S または A 1 1 G ; 配列番号 1 8 1、配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 5、配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 7、配列番号 1 8 8、配列番号 1 8 9、配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 3、配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 8、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 1、配列番号 2 5 3、配列番号 2 5 4、配列番号 2 5 5、配列番号 2 5 6、配列番号 2 5 7、配列番号 2 5 8、配列番号 2 5 9、配列番号 2 6 0、配列番号 2 6 1、配列番号 2 6 2、配列番号 2 6 3、配列番号 2 6 4、配列番号 2 6 5、配列番号 2 6 6、配列番号 2 6 7、配列番号 2 6 8、配列番号 2 6 9、配列番号 2 7 0、配列番号 2 7 1、配列番号 2 7 3、配列番号 2 7 4、配列番号 2 7 5、配列番号 2 7 6、配列番号 2 7 7、配列番号 2 7 8、配列番号 3 4 9、配列番号 3 5 0、配列番号 3 5 1、配列番号 3 5 2、配列番号 3 5 3、配列番号 3 5 4、配列番号 3 5 5、配列番号 3 5 6、配列番号 3 5 7、配列番号 3 5 8、配列番号 3 5 9、配列番号 3 6 0、配列番号 3 6 1、および配列番号 3 6 2 の C D R - L 1 配列に存在する C D R - L 1 置換；およびそのいずれかの組合せ；

( i i ) C D R - L 1 置換 S 3 K または S 3 R ; T 4 H、T 4 Q、T 4 F、T 4 W または T 4 Y ; L 5 R または L 5 K ; Q 6 R ; 配列番号 2 7 2、配列番号 2 7 9、配列番号 2 8 0、配列番号 2 8 1、配列番号 2 8 2、配列番号 2 8 3、配列番号 2 8 4、配列番号 2 8 5、配列番号 2 8 6、配列番号 2 8 7、配列番号 2 8 8、配列番号 2 8 9、配列番号 2 9 0、配列番号 2 9 1、配列番号 2 9 2、配列番号 2 9 3、配列番号 2 9 4、配列番号 2 9 5、配列番号 3 6 3、配列番号 3 6 4、配列番号 3 6 5、配列番号 3 6 6、配列番号 3 6 7、配列番号 3 6 8、配列番号 3 6 9、配列番号 3 8 0、配列番号 3 8 1、配列番号 3 8 2、配列番号 3 8 3、配列番号 3 8 4、配列番号 3 8 5、配列番号 3 8 6、配列番号 3 8 7、配列番号 3 8 8、配列番号 3 8 9、配列番号 3 9 0、配列番号 3 9 1、および配列番号 3 9 2 の C D R - L 2 配列に存在する C D R - L 2 置換；およびそのいずれかの組合せ；

( i i i ) 配列番号 2 9 6、配列番号 2 9 7、配列番号 2 9 8、配列番号 2 9 9、配列番号 3 0 0、配列番号 3 0 1、配列番号 3 0 2、配列番号 3 0 3、配列番号 3 0 4、配列番号 3 0 5、配列番号 3 0 6、配列番号 3 0 7、配列番号 3 0 8、配列番号 3 0 9、配列番号 3 1 0、配列番号 3 1 1、配列番号 3 1 2、配列番号 3 1 3、配列番号 3 1 4、配列番号 3 1 5、配列番号 3 1 6、配列番号 3 1 7、配列番号 3 1 8、配列番号 3 1 9、配列番号 3 2 0、配列番号 3 2 1、配列番号 3 2 2、配列番号 3 2 3、配列番号 3 2 4、配列番号 3 2 5、配列番号 3 2 6、配列番号 3 2 7、配列番号 3 2 8、配列番号 3 2 9、配列番号 3 3 0、配列番号 3 3 1、配列番号 3 3 2、配列番号 3 3 3、配列番号 3 3 4、配列番号 3 3 5、配列番号 3 3 6、配列番号 3 7 0、配列番号 3 7 1、配列番号 3 7 2、配列番号 3 7 3、配列番号 3 7 4、配列番号 3 7 5、配列番号 3 7 6、配列番号 3 7 7、配列番号 3 7 8、および配列番号 3 7 9 の C D R - L 3 配列に存在する C D R - L 3 置換；およびそのいずれかの組合せ；

( i v ) C D R - H 1 置換 A 3 G ; 配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 5、配列番号 2 0 6、配列番号 2 0 7、配列番号 2 0 8、配列番号 2 0 9、配列番号 3 3 7、配列番号 3 3 8、配列番号 3 3 9、配列番号 3 4 0、配列番号 3 4 1、および配列番号 3 4 2 の C D R - H 1 配列に存在する C D R - H 1 置換；およびそのいずれかの組合せ；

( v ) C D R - H 2 置換 T 3 N ; 配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 1、配列番号 3 4 3、配列番号 3 4 4、配列番号 3 4 5、配列番号 3 4 6、および配列番号 3 4 7 の C D R - H 2 配列に存在する C D R - H 2 置換；およびそのいずれかの組合せ；

( v i ) 配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3、配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 7、配列番号 2 1 8、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 1、配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 7、配列番号 2 2 8、配列番号 2 2 9、配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 5、配列番

号 2 3 6 、配列番号 2 3 7 、配列番号 2 3 8 、配列番号 2 3 9 、配列番号 2 4 0 、配列番号 2 4 1 、配列番号 2 4 2 、配列番号 2 4 3 、配列番号 2 4 4 、配列番号 2 4 5 、配列番号 2 4 6 、配列番号 2 4 7 、配列番号 2 4 8 、配列番号 2 4 9 、配列番号 2 5 0 、配列番号 2 5 1 、配列番号 2 5 2 、および配列番号 3 4 8 の C D R - H 3 配列に存在する C D R - H 3 置換 ; およびそのいずれかの組合せ ; 並びに

( v i i ) 前記 ( i ) - ( v i ) の 1 以上の組合せ、

から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

#### 【請求項 6】

前記置換が、

( i ) C D R - L 1 置換 Q 4 G ; Q 4 H ; G 5 S ; I 6 T ; R 7 Q ; N 8 S または N 8 T ; A 1 1 S または A 1 1 G ; 配列番号 1 8 1 、配列番号 1 8 2 、配列番号 1 8 3 、配列番号 1 8 4 、配列番号 1 8 5 、配列番号 1 8 6 、配列番号 1 8 7 、配列番号 1 8 8 、配列番号 1 8 9 、配列番号 1 9 0 、配列番号 1 9 1 、配列番号 1 9 2 、配列番号 1 9 3 、配列番号 1 9 4 、配列番号 1 9 5 、配列番号 1 9 6 、配列番号 1 9 7 、配列番号 1 9 8 、配列番号 1 9 9 、配列番号 2 0 0 、配列番号 2 0 1 、配列番号 2 5 3 、配列番号 2 5 4 、配列番号 2 5 5 、配列番号 2 5 6 、配列番号 2 5 7 、配列番号 2 5 8 、配列番号 2 5 9 、配列番号 2 6 0 、配列番号 2 6 1 、配列番号 2 6 2 、配列番号 2 6 3 、配列番号 2 6 4 、配列番号 2 6 5 、配列番号 2 6 6 、配列番号 2 6 7 、配列番号 2 6 8 、配列番号 2 6 9 、配列番号 2 7 0 、配列番号 2 7 1 、配列番号 2 7 3 、配列番号 2 7 4 、配列番号 2 7 5 、配列番号 2 7 6 、配列番号 2 7 7 、および配列番号 2 7 8 の C D R - L 1 配列に存在する C D R - L 1 置換 ; およびそのいずれかの組合せ ;

( i i ) C D R - L 2 置換 T 4 F 、 T 4 W または T 4 Y ; L 5 R または L 5 K ; Q 6 R ; 配列番号 2 7 9 、配列番号 2 8 0 、配列番号 2 8 1 、配列番号 2 8 2 、配列番号 2 8 3 、配列番号 2 8 4 、配列番号 2 8 5 、配列番号 2 8 6 、配列番号 2 8 7 、配列番号 2 8 8 、配列番号 2 8 9 、配列番号 2 9 0 、配列番号 2 9 1 、配列番号 2 9 2 、配列番号 2 9 3 、配列番号 2 9 4 、および配列番号 2 9 5 の C D R - L 2 配列に存在する C D R - L 2 置換 ; およびそのいずれかの組合せ ;

( i i i ) 配列番号 2 9 6 、配列番号 2 9 7 、配列番号 2 9 8 、配列番号 2 9 9 、配列番号 3 0 0 、配列番号 3 0 1 、配列番号 3 0 2 、配列番号 3 0 3 、配列番号 3 0 4 、配列番号 3 0 5 、配列番号 3 0 6 、配列番号 3 0 7 、配列番号 3 0 8 、配列番号 3 0 9 、配列番号 3 1 0 、配列番号 3 1 1 、配列番号 3 1 2 、配列番号 3 1 3 、配列番号 3 1 4 、配列番号 3 1 5 、配列番号 3 1 6 、配列番号 3 1 7 、配列番号 3 1 8 、配列番号 3 1 9 、配列番号 3 2 0 、配列番号 3 2 1 、配列番号 3 2 2 、配列番号 3 2 3 、配列番号 3 2 4 、および配列番号 3 2 5 の C D R - L 3 配列に存在する C D R - L 3 置換 ; およびそのいずれかの組合せ ;

( i v ) C D R - H 1 置換 A 3 G ; 配列番号 2 0 2 、配列番号 2 0 3 、配列番号 2 0 4 、配列番号 2 0 5 、配列番号 2 0 6 、配列番号 2 0 7 、配列番号 2 0 8 、および配列番号 2 0 9 の C D R - H 1 配列に存在する C D R - H 1 置換 ; およびそのいずれかの組合せ ;

( v ) C D R - H 2 置換 T 3 N ; 配列番号 2 1 1 および、配列番号 2 1 1 の C D R - H 2 配列に存在する C D R - H 2 置換 ; およびそのいずれかの組合せ ;

( v i ) 配列番号 2 1 2 、配列番号 2 1 3 、配列番号 2 1 4 、配列番号 2 1 5 、配列番号 2 1 6 、配列番号 2 1 7 、配列番号 2 1 8 、配列番号 2 1 9 、配列番号 2 2 0 、配列番号 2 2 1 、配列番号 2 2 2 、配列番号 2 2 3 、配列番号 2 2 4 、配列番号 2 2 5 、配列番号 2 2 6 、配列番号 2 2 7 、配列番号 2 2 8 、配列番号 2 2 9 、配列番号 2 3 0 、配列番号 2 3 1 、配列番号 2 3 2 、配列番号 2 3 3 、配列番号 2 3 4 、配列番号 2 3 5 、配列番号 2 3 6 、配列番号 2 3 7 、配列番号 2 3 8 、配列番号 2 3 9 、配列番号 2 4 0 、配列番号 2 4 1 、配列番号 2 4 2 、配列番号 2 4 3 、配列番号 2 4 4 、配列番号 2 4 5 、配列番号 2 4 6 、配列番号 2 4 7 、配列番号 2 4 8 、配列番号 2 4 9 、配列番号 2 5 0 、配列番号 2 5 1 、および配列番号 2 5 2 の C D R - H 3 配列に存在する C D R - H 3 置換 ; およ

びそのいずれかの組合せ；並びに

(v i i) 前記(i)-(v i)の1以上の組合せ、  
から選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

#### 【請求項7】

CDRが全体で、配列番号5(CDR-H1)、配列番号6(CDR-H2)、配列番号7(CDR-H3)、配列番号8(CDR-L1)、配列番号9(CDR-L2)、および配列番号11(CDR-L3)の6個のCDRと比較して、4個まで、5個まで、または6個までのアミノ酸置換を有する、請求項1～6のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

#### 【請求項8】

いずれかの個々のCDRが、配列番号5(CDR-H1)、配列番号6(CDR-H2)、配列番号7(CDR-H3)、配列番号8(CDR-L1)、配列番号9(CDR-L2)、および配列番号11(CDR-L3)の対応するCDRと比較して2個以下のアミノ酸置換を有する、請求項1～7のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

#### 【請求項9】

それぞれヒト抗体もしくはヒト化抗体、またはヒト抗体もしくはヒト化抗体の結合性断片である、請求項1～8のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

#### 【請求項10】

IgGである、請求項1～9のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片であって、場合によってはIgG<sub>1</sub>である、前記モノクローナル抗体または結合性断片。

#### 【請求項11】

配列番号2のV<sub>H</sub>配列の重鎖フレームワーク配列および配列番号4のV<sub>L</sub>配列の軽鎖フレームワーク配列を有する、請求項1～10のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

#### 【請求項12】

二重特異性抗体または二重特異性抗体のTNF- 結合性断片であり、場合によっては前記二重特異性抗体が、TNF- および別の炎症性サイトカインに特異的である、請求項1～11のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

#### 【請求項13】

前記炎症性サイトカインが、リンホトキシン、インターフェロン- 、またはインターロイキン-1である、請求項12に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

#### 【請求項14】

CDR-L1におけるQ4R+A11S；CDR-L1におけるQ4G+A11G；CDR-L1におけるQ4H+A11S；CDR-L1におけるG5S+A11S；CDR-L2におけるS3K；CDR-L2におけるS3R；CDR-L2におけるT4H；CDR-L2におけるT4Q；CDR-L2におけるT4F；CDR-L2におけるT4W；CDR-L2におけるT4Y；CDR-L2におけるL5R；CDR-L2におけるL5K；およびCDR-L2におけるQ6Rから選択される少なくとも1つのアミノ酸置換あるいはアミノ酸置換の組合せを有する、請求項1～13のいずれか1項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

#### 【請求項15】

前記CDR-L2 CDRが、

- (i) S3K、T4H、L5RおよびQ6R；
- (ii) S3K、T4Q、L5RおよびQ6K；
- (iii) S3K、T4YおよびL5K；
- (iv) S3KおよびT4Y；
- (v) S3N、T4V、L5RおよびQ6K；

( v i ) S 3 N 、 T 4 W 、 L 5 R および Q 6 R ;  
( v i i ) S 3 R 、 T 4 F および L 5 R ;  
( v i i i ) S 3 R 、 T 4 F 、 L 5 R および Q 6 R ;  
( i x ) S 3 R 、 T 4 H および Q 6 R ;  
( x ) S 3 R 、 T 4 W 、 L 5 K および Q 6 R ;  
( x i ) T 4 H 、 L 5 K および Q 6 K ;  
( x i i ) T 4 H 、 L 5 K および Q 6 R ;  
( x i i i ) T 4 W 、 L 5 R および Q 6 R ; 並びに  
( x i v ) T 4 Y および L 5 R

から選択される置換の組合せの少なくとも 1 つを有する、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

【請求項 1 6】

C D R - H 1 における A 3 G ; C D R - H 2 における T 3 N ; C D R - L 2 における S 3 N ; C D R - L 2 における T 4 V ; C D R - L 2 における Q 6 K ; および C D R - H 1 における D 1 G から選択される少なくとも 1 つのアミノ酸置換を有する、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片。

【請求項 1 7】

( a ) 配列番号 2 の V<sub>H</sub> 配列および配列番号 4 の V<sub>L</sub> 配列を有する抗体の 1 . 1 倍 ~ 4 倍の K<sub>D</sub> ; または

( b ) 配列番号 2 の V<sub>H</sub> 配列および配列番号 4 の V<sub>L</sub> 配列を有する抗体の 1 . 5 倍 ~ 3 倍の K<sub>D</sub>

のいずれかであるヒト TNF - に対する K<sub>D</sub> を有する、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片であって、

ここで、親和性は B I A c o r e により分析される、前記モノクローナル抗体または結合性断片。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体または結合性断片を含む、抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の抗 TNF - 抗体または抗 TNF - 結合性断片と、医薬上許容される担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 2 0】

免疫障害を治療するための、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記免疫障害が全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、チロイドーシス ( t h y r o i d o s i s ) 、移植片対宿主病、強皮症、糖尿病、グレーブス病、サルコイドーシス、慢性炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。