

【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 - H 1)、配列番号 6 (CDR - H 2)、配列番号 7 (CDR - H 3)、配列番号 8 (CDR - L 1)、配列番号 9 (CDR - L 2) および配列番号 10 (CDR - H 3) 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 - H 1)、配列番号 6 (CDR - H 2)、配列番号 7 (CDR - H 3)、配列番号 8 (CDR - L 1)、配列番号 9 (CDR - L 2) および配列番号 10 (CDR - H 3) 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 - L 1 置換 R 7 Q；A 1 1 S；R 7 Q + A 1 1 S；N 8 T；N 8 T + A 1 1 S；I 6 T；A 1 1 G；I 6 T + A 1 1 G；Q 4 G；Q 4 G + A 1 1 S；Q 4 G + A 1 1 G；Q 4 H；Q 4 H + A 1 1 S；Q 4 R + A 1 1 S；G 5 S + A 1 1 S；N 8 S + A 1 1 S；I 6 T + A 1 1 S；N 8 T + A 1 1 G；
- (2) CDR - L 2 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；
- (3) CDR - H 1 置換 A 3 G；および
- (4) CDR - H 2 置換 T 3 N

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 - L 2 における S 3 K または S 3 R；CDR - L 2 における T 4 H、T 4 Q、T 4 F、T 4 W または T 4 Y；CDR - L 2 における L 5 R または L 5 K；CDR - L 2 における Q 6 R；CDR - H 1 における A 3 G；および CDR - H 2 における T 3 N 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 - L 2 における T 4 F、T 4 W または T 4 Y；CDR - L 2 における L 5 R または L 5 K；CDR - L 2 における Q 6 R；CDR - H 1 における A 3 G；および CDR - H 2 における T 3 N 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 - L 1 における R 7 Q；CDR - L 1 における A 1 1 S；CDR - L 1 における R 7 Q + A 1 1 S；CDR - L 1 における N 8 T；CDR - L 1 における N 8 T + A 1 1 S；CDR - L 1 における I 6 T；CDR - L 1 における A 1 1 G；CDR - L 1 における I 6 T + A 1 1 G；CDR - L 1 における Q 4 G；CDR - L 1 における Q 4 G + A 1 1 S；CDR - L 1 における Q 4 G + A 1 1 G；CDR - L 1 における Q 4 H；CDR - L 1 における Q 4 H + A 1 1 S；CDR - L 1 における Q 4 R + A 1 1 S；CDR - L 1 における G 5 S + A 1 1 S；CDR - L 1 における N 8 S + A 1 1 S；CDR - L 1 における I 6 T + A 1 1 S；および CDR - L 1 における N 8 T + A 1 1 G 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 - 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、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

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】

C D Rが全体で、配列番号5(C D R - H 1)、配列番号6(C D R - H 2)、配列番号7(C D R - H 3)、配列番号8(C D R - L 1)、配列番号9(C D R - L 2)、および配列番号11(C D R - L 3)の6個のC D R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C D Rが、配列番号5(C D R - H 1)、配列番号6(C D R - H 2)、配列番号7(C D R - H 3)、配列番号8(C D R - L 1)、配列番号9(C D R - L 2)、および配列番号11(C D R - L 3)の対応するC D R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】

I g G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I g G<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T N F - 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、T N F - 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】

C D R - L 1におけるQ 4 R + A 1 1 S ; C D R - L 1におけるQ 4 G + A 1 1 G ; C D R - L 1におけるQ 4 H + A 1 1 S ; C D R - L 1におけるG 5 S + A 1 1 S ; C D R - L 2におけるS 3 K ; C D R - L 2におけるS 3 R ; C D R - L 2におけるT 4 H ; C D R - L 2におけるT 4 Q ; C D R - L 2におけるT 4 F ; C D R - L 2におけるT 4 W ; C D R - L 2におけるT 4 Y ; C D R - L 2におけるL 5 R ; C D R - L 2におけるL 5 K ; およびC D R - L 2におけるQ 6 R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C D R - L 2 C D Rが、

( i ) S 3 K、T 4 H、L 5 RおよびQ 6 R ;

( i i ) S 3 K、T 4 Q、L 5 RおよびQ 6 K ;

( i i i ) S 3 K、T 4 YおよびL 5 K ;

( i v ) S 3 KおよびT 4 Y ;

( v ) S 3 N、T 4 V、L 5 RおよびQ 6 K ;

(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1～14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16】

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1～15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17】

(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T N F - に対するK<sub>D</sub>を有する、請求項1～16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18】

請求項1～17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19】

請求項1～17のいずれか1項に記載の抗T N F - 抗体または抗T N F - 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20】

免疫障害を治療するための、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

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20に記載の医薬組成物。