

【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】令和3年1月28日(2021.1.28)

【公表番号】特表2020-504604(P2020-504604A)

【公表日】令和2年2月13日(2020.2.13)

【年通号数】公開・登録公報2020-006

【出願番号】特願2019-533144(P2019-533144)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)
C 0 7 K 16/24 (2006.01)
C 0 7 K 16/44 (2006.01)
A 6 1 K 39/39 (2006.01)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 7/06 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 21/04 (2006.01)
A 6 1 P 15/08 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 11/14 (2006.01)
A 6 1 P 19/10 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 21/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/08 (2006.01)
A 6 1 P 25/20 (2006.01)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)
A 6 1 P 7/02 (2006.01)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)
A 6 1 P 29/02 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/08 (2006.01)
 A 6 1 P 13/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 7/10 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 15/10 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A
 C 0 7 K 16/24
 C 0 7 K 16/44
 A 6 1 K 39/39
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/14
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 29/02
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 11/08
 A 6 1 P 13/02
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 7/10
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 15/10
 C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和2年12月8日(2020.12.8)

【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】

トリマー-TNF の少なくとも以下の残基：

(a) Y 1 1 5

(b) Q 1 4 9 ; 及び

(c) N 1 3 7 若しくは K 9 8、又は両方

を含むエピトープに結合する抗体であって、Y 1 1 5 及び Q 1 4 9 が、トリマー-TNF の C 鎖上に存在し、N 1 3 7 及び K 9 8 が、トリマー-TNF の A 鎖上に存在し、かつ残基ナンバリングが配列番号 3 6 に従う、上記抗体。

【請求項2】

(a) トリマー-TNF の C 鎖上の E 1 4 6 若しくはトリマー-TNF の C 鎖上の P 1 1 7、又は E 1 4 6 及び P 1 1 7 の両方、及び / 又は

(b) トリマー-TNF の C 鎖上に存在する残基である A 1 4 5、及び / 又は

(c) TNF の A 鎖上に存在する残基である Q 8 8、及び / 又は

L 6 3 が、トリマー-TNF の C 鎖上に存在し、かつ L 9 4、S 9 5 及び A 9 6 がトリマー-TNF の A 鎖上に存在する、L 6 3 ; L 9 4 ; S 9 5 ; 及び A 9 6

からなる群から選択される、1 又は複数の残基をさらに含むエピトープに結合する、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項3】

(a) I 9 7、L 9 3 及び S 8 1 が、全てトリマー-TNF の A 鎖上に存在する、I 9 7 ; L 9 3 ; 及び S 8 1 からなる群から選択される 1 又は複数の残基、及び / 又は

(b) K 6 5、Q 6 7、P 1 1 3 及び D 1 4 3 が、トリマー-TNF の C 鎖上に存在し、かつ T 7 7、T 7 9、I 8 3、T 8 9、K 9 0、V 9 1、N 9 2、E 1 3 5、I 1 3 6 及び R 1 3 8 が、トリマー-TNF の A 鎖上に存在する、K 6 5 ; Q 6 7 ; P 1 1 3 ; D

143 ; T77 ; T79 ; I83 ; T89 ; K90 ; V91 ; N92 ; E135 ; I136 ; 及び R138 からなる群から選択される 1 又は複数の残基、及び / 又は、

(c) Y119、Q47 及び S133 の全てが、トリマー-TNF の A 鎖上に存在する、Y119 ; Q47 ; 及び S133 からなる群から選択される 1 又は複数の残基をさらに含むエピトープに結合する、請求項 1 又は 2 に記載の抗体。

【請求項 4】

以下の残基：

(a) トリマー-TNF の A 鎖上に存在する残基である、T77、T79、T89、K90、V91、N92、L93、L94、S95、A96、I97、E135、I136、N137 及び R138、並びにトリマー-TNF の C 鎖上に存在する残基である、K65、Q67、Y115、A145、E146 及び Q149；

(b) トリマー-TNF の A 鎖上に存在する残基である、T77、T79、I83、T89、K90、V91、N92、L93、L94、S95、A96、I97、K98、E135、I136、N137 及び R138、並びにトリマー-TNF の C 鎖上に存在する残基である、L63、K65、Q67、P113、Y115、D143、A145、E146 及び Q149；

(c) トリマー-TNF の A 鎖上に存在する残基である、T77、T79、S81、I83、Q88、T89、K90、V91、N92、L93、L94、S95、A96、I97、K98、E135、I136、N137 及び R138、並びにトリマー-TNF の C 鎖上に存在する残基である、L63、K65、Q67、P113、Y115、P117、D143、A145、E146 及び Q149；又は

(d) トリマー-TNF の A 鎖上に存在する残基である、Q27、Q47、T77、T79、S81、I83、Q88、T89、K90、V91、N92、L93、L94、S95、A96、I97、K98、Y119、R131、S133、E135、I136、N137 及び R138、並びにトリマー-TNF の C 鎖上に存在する残基である、L63、K65、Q67、P113、Y115、P117、D143、A145、E146 及び Q149

を含むエピトープに結合し、残基ナンバリングが、配列番号 36 に従う、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 5】

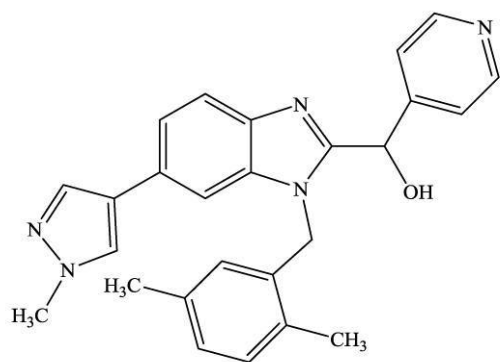
(a) 1 nM 以下の親和性 ($K_{D-a,b}$)、所望により 200 pM 以下の親和性を有し、及び / 又は

(b) ヒト化抗体であり、及び / 又は

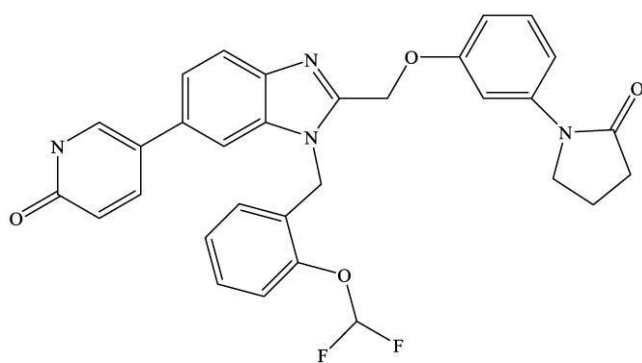
(c) Fab、改変型 Fab、Fab'、改変型 Fab'、F(ab')₂、Fv、単一ドメイン抗体又は scFv であり、及び / 又は

トリマー-TNF と、化合物 (1) ~ (7)：

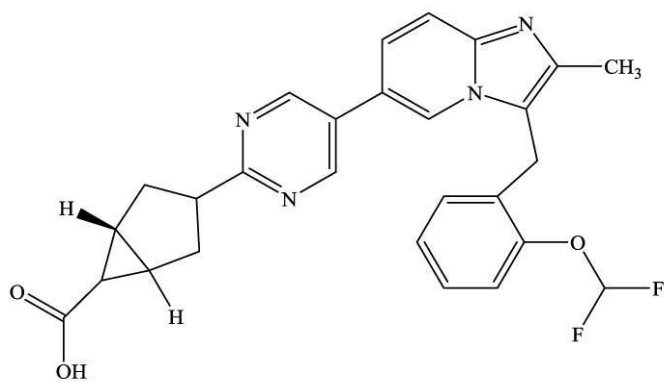
【化 1 - 1】



(1)

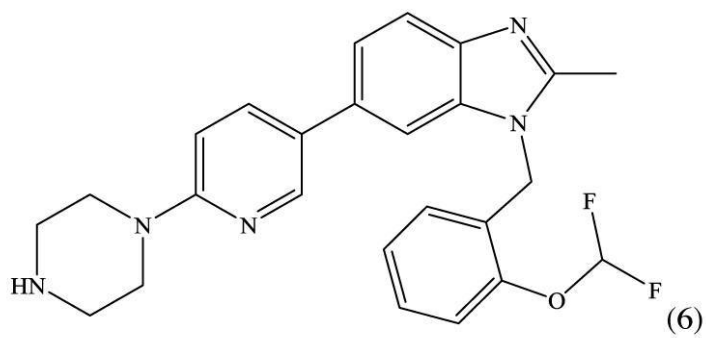
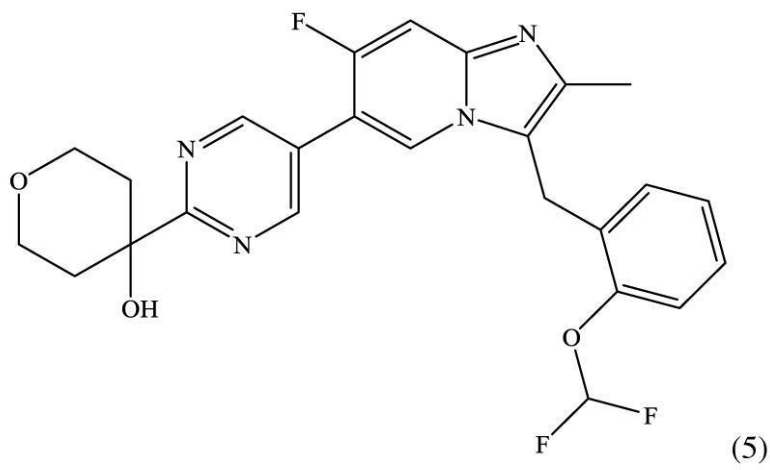
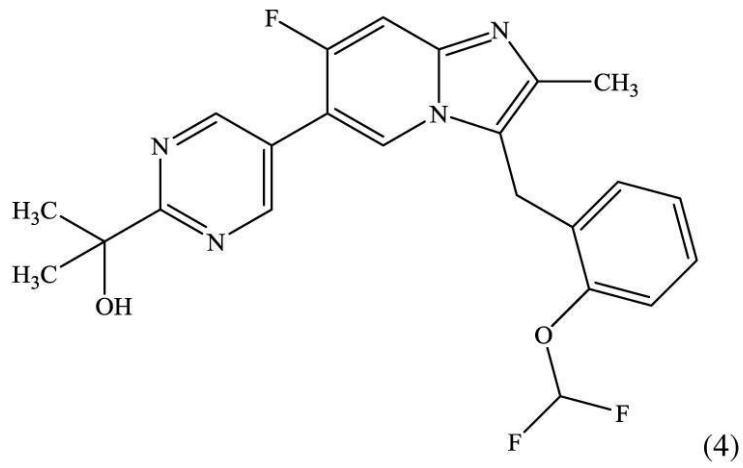


(2)



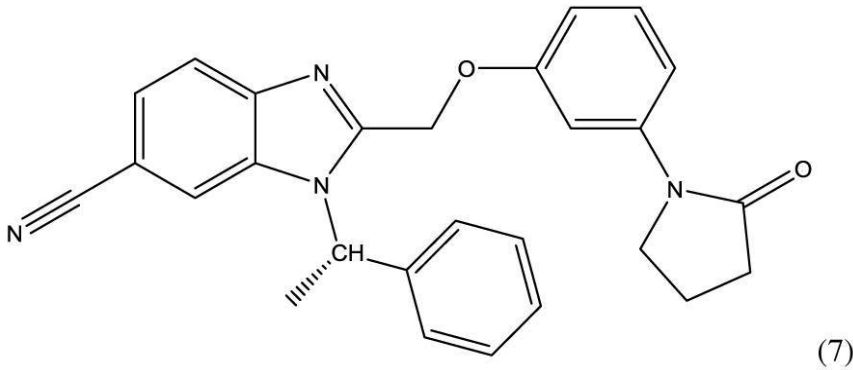
(3)

【化 1 - 2】



又は

【化 1 - 3】



のいずれか 1 つとの複合体に結合し、所望によりトリマー - 化合物複合体に対して 1 n M 以下の親和性 ($K_{D - a b}$)、更に所望により 2 0 0 p M 以下の親和性を有する、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 6】

T N F への結合について請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の抗体と競合する抗体。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の抗体をコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 8】

請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の抗体と、薬学的に許容されるアジュバント及び / 又は担体とを含む医薬組成物。

【請求項 9】

治療によるヒト又は動物の身体の処置のための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

対象から得られた試料中の化合物 - トリマー複合体の検出のための標的遭遇 (ターゲットエンゲージメント) バイオマーカーとしての請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の抗体の使用であって、前記抗体が検出可能であり、前記複合体がトリマー-T N F と、トリマー-T N F に結合することができる化合物とを含み、それにより、化合物 - トリマー複合体が、必要な受容体に結合し、受容体を介してトリマーにより誘導されるシグナル伝達を調節する、上記抗体の使用。

【請求項 1 1】

化合物 - トリマー複合体が、必要な受容体に結合し、受容体を介してトリマーによって誘導されるシグナル伝達を調節する、トリマー-T N F への化合物の標的遭遇 (ターゲットエンゲージメント) を検出する方法であって、

(a) 前記化合物を投与された対象から試料を取得するステップ ;

(b) 請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の抗体と、前記試料及び対照試料とを接触させるステップであって、前記抗体が検出可能である、ステップ ;

(c) 前記検出可能抗体の、前記試料及び前記対照試料への結合の量を決定するステップ

を含み、前記検出可能抗体の前記試料への結合が前記検出可能抗体の前記対照試料への結合よりも高いことが、前記化合物の前記トリマー-T N F への標的遭遇 (ターゲットエンゲージメント) を示す、上記方法。

【請求項 1 2】

トリマー-T N F のコンフォメーション変化を惹起する化合物のスクリーニングにおける請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の抗体の使用であって、前記コンフォメーション変化が、トリマー-T N F の結合に対する必要な受容体のシグナル伝達を調節する、

上記使用。

【請求項 13】

TNF トリマーに結合し、必要な受容体を介するトリマーのシグナル伝達を調節することができる化合物を同定する方法であって、

(a) TNF トリマーと試験化合物とを含む試験化合物 - トリマー複合体の、前記複合体に選択的に結合する請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の抗体に対する結合親和性を測定するための結合アッセイを実行するステップ；

(b) ステップ (a) で測定された結合親和性と、ステップ (a) に記載の抗体に高い親和性で結合することが公知の異なる化合物 - トリマー複合体の結合親和性とを比較するステップ；及び

(c) ステップ (b) に記載の比較に照らして考慮した場合、その測定された結合親和性が許容される場合、ステップ (a) の化合物 - トリマー複合体中に存在する化合物を選択するステップ

を含む、上記方法。

【請求項 14】

抗体が、

(a) TNF トリマーの非存在下での化合物への結合及び / 又は化合物の非存在下での TNF トリマーへの結合と比較して、TNF トリマー - 化合物複合体に選択的に結合し、

所望により抗体が、化合物の非存在下での TNF トリマーへの結合及び / 又は TNF トリマーの非存在下での化合物への結合に関する $K_{D-a,b}$ の少なくとも 100 分の 1 の $K_{D-a,b}$ で TNF のトリマー - 化合物複合体に結合し、

更に所望により 200 分の 1 の $K_{D-a,b}$ で TNF のトリマー - 化合物複合体に結合し、及び / 又は

(b) 試験化合物が、化合物の非存在下での TNF トリマーの安定性と比較して、TNF トリマーの安定性を増加させ、

所望により、(i) 安定性の増加が、少なくとも 1 の TNF トリマーの温度遷移中点 (T_m) の増加をもたらし、

(ii) 安定性の増加が、少なくとも 10 の TNF トリマーの温度遷移中点 (T_m) の増加をもたらし、又は

(iii) TNF トリマーの T_m の増加が 10 ~ 20 であり、及び / 又は

(c) 試験化合物が、化合物の非存在下での TNF トリマーの、その受容体に対する結合親和性と比較して、TNF トリマーの、必要な受容体に対する結合親和性を増加させ

し、

所望により、(i) 試験化合物が、化合物の非存在下での TNF トリマーの、その受容体に対する結合に関する結合速度 (k_{on-r}) 及び解離速度 (k_{off-r}) 値と比較して、 k_{on-r} を増加させること及び / 又は k_{off-r} を減少させることによって、TNF トリマーの、必要な受容体に対する結合親和性を増加させ、

及び / 又は (ii) 試験化合物が、化合物の非存在下での TNF トリマーの、その受容体に対する K_{D-r} と比較して、TNF トリマーの、必要な受容体に対する K_{D-r} を減少させ、

化合物が、化合物の非存在下での TNF トリマーの、その受容体に対する K_{D-r} と比較して、TNF トリマーの、必要な受容体に対する K_{D-r} を少なくとも 10 分の 1 に減少させ、

化合物の存在下での、必要な受容体への結合に関する TNF トリマーの K_{D-r} 値が 10 nM 未満であり、或いは

化合物が、化合物の非存在下での TNF トリマーの、その受容体に対する K_{D-r} と比較して、TNF トリマーの、必要な受容体に対する K_{D-r} を少なくとも 4 分の 1 に減少させ、

化合物の存在下での、必要な受容体への結合に関する TNF トリマーの K_{D-r} 値が

600 pM未満であり、

所望により化合物の存在下での、必要な受容体への結合に関するTNF トリマーのK_d値が200 pM未満であり、

所望により上記方法は、ハイスループットアッセイである、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

(a) 前記試験化合物が500 nM以下のIC₅₀値を有し、及び/又は。

(b) ステップ(b)における化合物が、化合物(1)~(7)、又はその塩若しくは溶媒和物からなる群から選択され、及び/又は

(c) 受容体がTNF受容体である、請求項13又は14に記載の方法。