

【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22年6月17日 (2010.6.17)

【公表番号】特表2009-519720(P2009-519720A)

【公表日】平成21年5月21日 (2009.5.21)

【年通号数】公開・登録公報2009-020

【出願番号】特願2008-546030(P2008-546030)

【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 15/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 16/24

C 1 2 N 15/00 C

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 17/02

G 0 1 N 33/53

P

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月5日(2010.4.5)

【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】

ヒトTNF- に結合し、イムノグロブリン重鎖または軽鎖可変ドメインを含み、前記可変ドメインが新世界ザルに由来する配列を有する少なくとも1種類の相補性決定領域(CDR)を含み、前記CDRが、AATKLQS (配列番号 1)、EASSLQS (配列番号 2)、EASKLQS (配列番号 3)、およびSASNLET (配列番号 4) からなる群より選択される、組換えドメイン抗体(dAb)。

【請求項 2】

前記CDRがCDR2である、請求項 1 に記載の組換えdAb。

【請求項 3】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSIDSYLHWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVWRPFTFGQGTKVEIKR (配列番号 7) ;

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQAIDSYLHWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVWRPFTFGQGTKVEIKR (配列番号 8) ;

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSIDSYLHWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLLPEDFATYYCQQVWRPFTFGQGTKVEIKR (配列番号 9) ;

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQAIDSYLHWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLLPEDFATYYCQQVWRPFTFGQGTKVEIKR (配列番号 10) ;

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSIDSYLHWYQQKPGKPPKLLIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVWRPFTFGQGTKVEIKR (配列番号 50) ;

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSIDSYLHWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETGVPSRFSGRGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVWRPFTFGQGTKVEIKR (配列番号 51) ; および

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSIDSYLHWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLLPEDFATYYCQQVWRPFTFGQGTKVEIKR (配列番号 52) ;

からなる配列より選択される配列を有する、請求項 1 または 2 に記載の組換えdAb。

【請求項 4】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQAIDSYLHWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLLPEDFATYYCQQVWRPFTFGQGTKVEIKR (配列番号 10) ;

の配列を有する、請求項 3 に記載の組換えdAb。

【請求項 5】

CDR1および/またはCDR3を改変して抗原結合を改善する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組換えdAb。

【請求項 6】

ヒトで低い免疫原性を有する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組換えdAb。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のdAbをコードする、単離核酸分子。

【請求項 8】

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組換えドメイン抗体(dAb)を有効量、薬剤として許容しうる担体または希釈剤とともに含む、薬剤組成物。

【請求項 9】

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組換え dAb 有効量と試料を接触させること、および結合した dAb の量を検出することを含む、試料中のヒト TNF- α を検出する方法。

【請求項 10】

前記試料が生物試料である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

請求項 8 に記載の薬剤組成物の有効量をヒト被験者に投与することを含む、前記被験者のヒト TNF- α 活性により特徴づけられる疾病を治療する方法。

【請求項 12】

ヒト TNF- α 活性により特徴づけられる疾病が、
炎症、炎症疾患、ならびに敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌敗血、および有菌性ショック症候群を含む敗血症；関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、変形性関節症、および痛風性関節炎を含む自己免疫疾患、アレルギー、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、自己免疫性ブドウ膜炎、およびネフローゼ症候群；感染による発熱および筋肉症を含む伝染病、ならびに感染に続いておこる悪液質；移植片対宿主拒絶反応；腫瘍増殖または転移；成人呼吸窮迫症候群、ショック肺、慢性肺炎症性疾患、肺サルコイドーシス、肺線維症、および珪肺症を含む肺疾病；クローン病および潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患；心臓疾病；炎症性骨疾病、肝炎、凝固障害、火傷、再かん流傷害、ケロイド形成、および瘢痕組織形成

からなる群より選択される、請求項 11 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

< 発明の概要 >

第一の態様において、ヒト TNF- α に結合する組換えドメイン抗体 (dAb) を本発明は提供し、前記 dAb はイムノグロブリン重鎖または軽鎖可変ドメインを含み、前記可変ドメインは新世界ザルに由来する配列を有する少なくとも 1 つの相補性決定領域 (CDR) を含み、ここで前記 CDR は、AATKLQS (配列番号 1)、EASSLQS (配列番号 2)、EASKLQS (配列番号 3)、SASNLET (配列番号 4) からなる群より選択される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

第一の態様において、ヒト TNF- α に結合する組換えドメイン抗体 (dAb) を本発明は提供し、前記 dAb はイムノグロブリン重鎖または軽鎖可変ドメインを含み、前記可変ドメインは新世界ザルに由来する配列を有する少なくとも 1 種類の相補性決定領域 (CDR) を含み、ここで前記 CDR は、AATKLQS (配列番号 1)、EASSLQS (配列番号 2)、EASKLQS (配列番号 3)、SASNLET (配列番号 4) からなる群より選択される。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

本発明の好ましいある実施態様において、以下の dAb (化合物 145 と示される) を生産するために、dAb アクセプター配列の CDR2 配列 (SASELQS；配列番号 49) を置換するよ

うに、マーモセットCDR配列SASNLET (配列番号 4) がdAbアクセプター配列に移植される：

< 化合物 1 4 5 >

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIDSYLHWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVWRPFTFGQGTKVEIKR (配列番号 7)

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 8 0】

4つのCDR配列、すなわちフクロウサル配列 1 (配列番号 4 2) からのAATKLQS (配列番号 1)、フクロウサル配列 2 (配列番号 4 3) からのEASSLQS (配列番号 2)、マーモセット配列 1 (配列番号 2 5) からのEASKLQS (配列番号 3)、マーモセット配列 2 (配列番号 2 6) からのSASNLET (配列番号 4) が、図 2 に説明されて示されるアミノ酸配列より選択された。フクロウサル配列 5、YASSLQS (配列番号 4 8) が、アオテュス・ナンサイナアエ(Aotus nancyinaae)(マのヨザル、Ma's night monkey)cDNA配列と同一であることが発見され、他の全ての配列は独自のものであった。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 9 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 9 2】

【図 1】アクセプターdAbのアミノ酸 (配列番号 6)、およびヌクレオチド配列 (配列番号 5) を示す。

【図 2 - 1】11種のマーモセットおよび6種のフクロウサルV 遺伝子セグメントのヌクレオチド、およびアミノ酸配列を示す。

【図 2 - 2】図 2 1 のの続きを表す。

【図 2 - 3】図 2 2 のの続きを表す。

【図 2 - 4】図 2 3 のの続きを表す。

【図 2 - 5】図 2 4 のの続きを表す。

【図 3】アクセプターdAbのアミノ酸 (配列番号 6)、およびヌクレオチド配列 (両方の鎖；配列番号 5 および 5 3) を示す。CDR2を含む領域を切除するKpnIおよびSmaIの制限酵素切断部位を図中に示す。切除されるCDR2残基を下線で示す。

【図 4】図 2 で示されるヌクレオチド(A；それぞれ、配列番号 5、3 6、5 4 から 5 6、3 7、5 7 から 5 9、1 4、6 0 から 6 2、1 5、6 3 から 6 5)、およびアミノ酸(B；それぞれ、配列番号 6、4 2、6 6 から 6 8、4 3、6 9 から 7 1、2 5、7 2 から 7 4、2 6、7 5 から 7 7)配列のクローニングおよび最終配列確認の間に使用されるオリゴヌクレオチドを示す配列アラインメントを示す。

【図 5】TNFが組換えTNFレセプターに結合することを阻害するCDR2移植dAbの能力を示す。試験されるdAbは以下のとおりである：フクロウサル 1 (CDR=AATKLQS；配列番号 1)、フクロウサル 2 (CDR=EASSLQS；配列番号 2)、マーモセット 1 (CDR=EASKLQS；配列番号 3)、マーモセット 2 (CDR=SASNLET；配列番号 4)、およびアクセプター (CDR=SASELQS；配列番号 4 9)。

【図 6】アクセプターdAb (化合物 1 4 5) に対して相対的な、マウスL929線維芽細胞に対するTNFの細胞毒性活性を中和する化合物 1 0 0 および 1 2 3 の改善される能力を示す。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2009519720000001.app