(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 7 月 4 日(04.07.2013)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2013/100120 A1

(51) 国際特許分類:
C12N 15/09 (2006.01) *C12N 1/15* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *C12N 1/19* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C12N 1/21* (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01) *C12N 5/10* (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01) *C12P 21/08* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/084042

(22) 国際出願日: 2012 年 12 月 28 日(28.12.2012)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2011-287654 2011 年 12 月 28 日(28.12.2011) JP
特願 2012-133394 2012 年 6 月 13 日(13.06.2012) JP

(71) 出願人: 中外製薬株式会社(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 白岩　宙丈(SHIRAIWA, Hirotake); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 江崎　圭子(ESAKI, Keiko); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 井川　智之(IGAWA, Tomoyuki); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 倉持　太一(KURAMOCHI, Taichi); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 前田　敦彦(MAEDA, Atsuhiko); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 丹波　茂郎(TANBA, Shigero); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 角田　浩行(TSUNODA, Hiroyuki); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 橘　達彦(TACHIBANA, Tatsuhiko); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 木下　恭子(KINOSHITA, Yasuko); 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原２００　中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 鈴木　雅実(SUZUKI, Masami); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 加藤　淳彦(KATO, Atsuhiko); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地　中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 竹入　悦子(TAKEIRI, Etsuko); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 橋本　枝里(HASHIMOTO, Eri); 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原２００　中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 渡辺　祥規(WATANABE, Yoshinori); 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原２００　中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 清水　初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒3000847 茨城県土浦市卸町１－１－１　関鉄つくばビル６階 Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則 4.17 に規定する申立て:

— 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則 4.17(ii))

[続葉有]

(54) **Title**: HUMANIZED ANTI-EPIREGULIN ANTIBODY, AND CANCER THERAPEUTIC AGENT COMPRISING SAID ANTIBODY AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 : ヒト化抗 Epiregulin 抗体および当該抗体を有効成分として含む癌治療剤

(57) **Abstract**: The present inventors succeeded in producing an anti-Epiregulin antibody that exhibits a species crossreactivity between a non-human animal crab-eating monkey and a human animal, an anti-Epiregulin antibody that rarely undergoes chemical decomposition, an anti-Epiregulin antibody that has a decreased isoelectric point, an anti-Epiregulin antibody that has an elevated thermal denaturation midpoint temperature and an anti-Epiregulin antibody that is reduced in the amount of aggregates, by properly substituting an amino acid residue in the sequence for a variable region of a humanized EP27 antibody that can exhibit a cytotoxic activity and a neutralization activity on an anti-human Epiregulin-expressing cancer cell (i.e., a cancer cell that exhibits an anti-human Epiregulin) to thereby inhibit the proliferation of the cancer cell.

(57) 要約: 本発明者らは、抗ヒト Epiregulin を発現する癌細胞に対して細胞傷害活性および中和活性を発揮することによって癌細胞の増殖を阻害するヒト化 EP27 抗体の可変領域配列中のアミノ酸残基を適宜置換することによって、非ヒト動物であるカニクイザルおよびヒト動物間の種交差反応性を示す抗 Epiregulin 抗体、化学的分解が抑制された抗 Epiregulin 抗体、等電点が低下した抗 Epiregulin 抗体、熱変性中間温度が上昇した抗 Epiregulin 抗体、会合体量の低減された抗 Epiregulin 抗体を作出することに成功した。

WO 2013/100120 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト（規則 5.2(a)）