

【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29年1月12日 (2017.1.12)

【公表番号】特表2016-501230(P2016-501230A)

【公表日】平成28年1月18日 (2016.1.18)

【年通号数】公開・登録公報2016-004

【出願番号】特願2015-545438(P2015-545438)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/40 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

A 6 1 K 39/395 P

A 6 1 P 7/04

A 6 1 K 37/465

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成28年11月24日 (2016.11.24)

【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】

単離モノクローナル抗体であって、ここで前記抗体が活性化プロテイン C に結合しかつ抗凝固活性を阻害するが、しかし非活性化プロテイン C への最小限の結合性しか有さず、ここで前記抗体が配列番号：14、15、17、18、19、21、22、23、109、111、113、115、117 および 119 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む前記の抗体。

【請求項 2】

単離モノクローナル抗体であって、ここで前記抗体が活性化プロテイン C に結合しかつ抗凝固活性を阻害するが、しかし非活性化プロテイン C への最小限の結合性しか有さず、ここで該抗体が配列番号：4、5、7、8、9、11、12、13、108、110、112、114、116 および 118 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む前記の抗体。

【請求項 3】

配列番号：4、5、7、8、9、11、12、13、108、110、112、114、116 および 118 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさら

に含む、請求項 1 の単離モノクローナル抗体。

【請求項 4】

該抗体が：

- a) 配列番号 14 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- b) 配列番号 15 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 5 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- c) 配列番号 17 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 7 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- d) 配列番号 18 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 8 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- e) 配列番号 19 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 9 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- f) 配列番号 21 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 11 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- g) 配列番号 22 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 12 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- h) 配列番号 23 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 13 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- i) 配列番号 109 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 108 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- j) 配列番号 111 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 110 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- k) 配列番号 113 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 112 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- l) 配列番号 115 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 114 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- m) 配列番号 117 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 116 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；
- n) 配列番号 119 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 118 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域、

を含む重鎖および軽鎖可変領域を含む、請求項 3 の単離モノクローナル抗体。

【請求項 5】

単離モノクローナル抗体であって、ここで前記抗体が活性化プロテイン C に結合しかつ抗凝固活性を阻害するが、しかし非活性化プロテイン C への最小限の結合性しか有さず、ここで前記抗体が配列番号 94、95、97、98、99、101、102 および 103 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 を含む前記の抗体。

【請求項 6】

該抗体が

- (a) 配列番号 74、75、77、78、79、81、82 および 83 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、
- (b) 配列番号 84、85、87、88、89、91、92 および 93 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、または
- (c) 配列番号 74、75、77、78、79、81、82 および 83 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR1 並びに 配列番号 84、85、87、88、89、91、92 および 93 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR2 の双方をさらに含む、請求項 5 の単離モノクローナル抗体。

【請求項 7】

単離モノクローナル抗体であって、ここで前記抗体が活性化プロテイン C に結合しかつ抗凝固活性を阻害するが、しかし非活性化プロテイン C への最小限の結合性しか有さず、

ここで該抗体が配列番号 64、65、67、68、69、71、72 および 73 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 を含む前記の抗体。

【請求項 8】

請求項 7 の単離モノクローナル抗体であって、ここで該抗体が

(a) 配列番号 44、45、47、48、49、51、52 および 53 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、

(b) 配列番号 54、55、57、58、59、61、62 および 63 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、または

(c) 配列番号 44、45、47、48、49、51、52 および 53 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR1 並びに 配列番号 54、55、57、58、59、61、62 および 63 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR2 の双方をさらに含む前記の抗体。

【請求項 9】

該抗体が配列番号 64、65、67、68、69、71、72 および 73 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR3 をさらに含む、請求項 5 の単離モノクローナル抗体。

【請求項 10】

請求項 9 の単離モノクローナル抗体であって、ここで該抗体が

(a) 配列番号 74、75、77、78、79、81、82 および 83 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、

(b) 配列番号 84、85、87、88、89、91、92 および 93 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR2、

(c) 配列番号 44、45、47、48、49、51、52 および 53 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR1、並びに

(d) 配列番号 54、55、57、58、59、61、62 および 63 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む CDR2 をさらに含む前記の抗体。

【請求項 11】

該抗体が：

a) 配列番号 44、54 および 64 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 74、84 および 94 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

b) 配列番号 45、55 および 65 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 75、85 および 95 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

c) 配列番号 47、57 および 67 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 77、87 および 97 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

d) 配列番号 48、58 および 68 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 78、88 および 98 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

e) 配列番号 49、59 および 69 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 79、89 および 99 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

f) 配列番号 51、61 および 71 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 81、91 および 101 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

g) 配列番号 52、62 および 72 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 82、92 および 102 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

h) 配列番号 53、63 および 73 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 83、93 および 103 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、を含む重鎖および軽鎖可変領域を含む、請求項 4 の抗体。

【請求項 12】

一または複数のアミノ酸修飾をさらに含む、請求項 4 の単離モノクローナル抗体。

【請求項 13】

一または複数のアミノ酸修飾をさらに含む、請求項 11 の単離モノクローナル抗体。

【請求項 14】

単離モノクローナル抗体であって、ここで前記抗体が活性化プロテインCに結合しかつ抗凝固活性を阻害するが、しかし非活性化プロテインCへの最小限の結合性しか有さず、ここで前記抗体が配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、ここで前記アミノ酸配列が一または複数のアミノ酸修飾を含む前記の抗体。

【請求項15】

該修飾が置換である、請求項13の単離モノクローナル抗体。

【請求項16】

請求項14の単離モノクローナル抗体であって、ここで該置換がA10、T13、G52、N53、N54、R56、P57、S58、S78、R81、S82、Q91、Y93、S95、S96、L97、S98、G99、S100およびV101から成る群より選択される位置にある前記の抗体。

【請求項17】

請求項15の単離モノクローナル抗体であって、ここで該置換がA10V、T13A、G52S、G52Y、G52H、G52F、N53G、N54K、N54R、R56K、P57G、P57W、P57N、S58V、S58F、S58R、S78T、R81Q、S82A、Q91R、Q91G、Y93W、S95F、S95Y、S95G、S95W、S95E、S96G、S96A、S96Y、S96W、S96R、L97M、L97G、L97R、L97V、S98L、S98W、S98V、S98R、G99A、G99E、S100A、S100V、V101Y、V101LおよびV101Eから成る群より選択される前記の抗体。

【請求項18】

単離モノクローナル抗体であって、ここで前記抗体が活性化プロテインCに結合しかつ抗凝固活性を阻害するが、しかし非活性化プロテインCへの最小限の結合性しか有さず、ここで前記抗体が配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、ここで前記アミノ酸配列が一または複数のアミノ酸修飾を含む前記の抗体。

【請求項19】

該修飾が置換である、請求項18の単離モノクローナル抗体。

【請求項20】

該置換がN54およびS56から成る群より選択される位置にある、請求項19の単離モノクローナル抗体。

【請求項21】

該置換がN54G、N54Q、N54A、S56AおよびS56Gから成る群より選択される、請求項20の単離モノクローナル抗体。

【請求項22】

単離モノクローナル抗体であって、ここで前記抗体が活性化プロテインCに結合しかつ抗凝固活性を阻害するが、しかし非活性化プロテインCへの最小限の結合性しか有さず、ここで前記抗体が配列番号12のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、ここで前記アミノ酸配列が一または複数のアミノ酸修飾を含む前記の抗体。

【請求項23】

該修飾が置換である、請求項22の単離モノクローナル抗体。

【請求項24】

請求項23の単離モノクローナル抗体であって、ここで該置換がT25、D52、N53、N54、N55、D95、N98およびG99から成る群より選択される位置にある前記の抗体。

【請求項25】

請求項24の単離モノクローナル抗体であって、ここで該置換がT25S、D52Y、D52F、D52L、D52G、N53C、N53K、N53G、N54S、N55K、D95G、N98S、G99H、G99LおよびG99Fから成る群より選択される前記の抗体。

【請求項26】

ヒト活性化プロテインＣ（ヒト a P C、配列番号 3）のエピトープに結合する単離モノクローナル抗体であって、ここで前記エピトープがヒト a P C の重鎖由来の残基を含む前記の抗体。

【請求項 27】

ヒト活性化プロテインＣ（ヒト a P C、配列番号 3）のエピトープに結合する単離モノクローナル抗体であって、ここで前記エピトープが配列番号 3 の S 1 9 5 を含む前記の抗体。

【請求項 28】

ヒト活性化プロテインＣのエピトープに結合する単離モノクローナル抗体であって、ここで前記エピトープが配列番号 3 の D 6 0、K 9 6、S 9 7、T 9 8、T 9 9、E 1 7 0、V 1 7 1、M 1 7 2、S 1 7 3、M 1 7 5、A 1 9 0、S 1 9 5、W 2 1 5、G 2 1 6、E 2 1 7、G 2 1 8 および G 2 1 8 から成る群より選択される一または複数の残基を含む前記の抗体。

【請求項 29】

活性化プロテインＣの活性部位に結合する単離モノクローナル抗体。

【請求項 30】

単離モノクローナル抗体であって、ここで前記該抗体が活性化プロテインＣに結合しかつ抗凝固活性を阻害するが、しかし非活性化プロテインＣへは最小限の結合性しか有さず、ここで前記抗体が完全ヒト抗体である前記の抗体。

【請求項 31】

請求項 1 ～ 30 の単離モノクローナル抗体であって、ここで該抗体が I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g M、I g A 1、I g A 2、分泌型 I g A、I g D、I g E 抗体、および抗体フラグメントから成る群より選択される前記の抗体。

【請求項 32】

該抗体がヒト活性化プロテインＣに結合する、請求項 1 ～ 30 の単離モノクローナル抗体。

【請求項 33】

該抗体が非ヒトの種の活性化プロテインＣにさらに結合する、請求項 32 の単離モノクローナル抗体。

【請求項 34】

該抗体の存在下において血液凝固時間が短縮される、請求項 1 ～ 30 の抗体。

【請求項 35】

請求項 1 ～ 30 の抗体と競合する抗体。

【請求項 36】

請求項 1 ～ 30 のいずれかのモノクローナル抗体の治療的有効量および薬剂的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

【請求項 37】

凝固における遺伝性または後天性の欠乏症または欠損症を治療するための請求項 36 の医薬組成物。

【請求項 38】

凝固障害を治療するための請求項 36 の医薬組成物。

【請求項 39】

該凝固障害が血友病 A、B または C である、請求項 38 の医薬組成物。

【請求項 40】

凝固障害が外傷性凝固障害または大量出血患者から成る群より選択される、請求項 38 の医薬組成物。

【請求項 41】

凝固因子を投与することをさらに含む、請求項 38 の医薬組成物。

【請求項 42】

該凝固因子が第 V I I a 因子、第 V I I I 因子または第 I X 因子から成る群より選択さ

れる、請求項 4 1 の医薬組成物。

【請求項 4 3】

出血時間を短縮するための請求項 3 6 の医薬組成物。

【請求項 4 4】

活性化プロテイン C に結合しかつ抗凝固活性を阻害するが、しかし非活性化プロテイン C への最小限の結合性しか有さない抗体をコードする単離核酸分子であって、ここで該抗体が配列番号 1 4、1 5、1 7、1 8、1 9、2 1、2 2 および 2 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む前記の核酸分子。

【請求項 4 5】

活性化プロテイン C に結合しかつ抗凝固活性を阻害するが、しかし非活性化プロテイン C への最小限の結合性しか有さない抗体をコードする単離核酸分子であって、ここで該抗体が配列番号 4、5、7、8、9、1 1、1 2 および 1 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む前記の核酸分子。