

【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 1 4 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 1 5 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 1 7 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 1 8 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 1 9 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 2 1 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 1 1 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；

g) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；

h) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 1 3 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；

i) 配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；

j) 配列番号 1 1 1 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；

k) 配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 1 1 2 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；

l) 配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；

m) 配列番号 1 1 7 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域；

n) 配列番号 1 1 9 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号 1 1 8 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 9 4 、 9 5 、 9 7 、 9 8 、 9 9 、 1 0 1 、 1 0 2 および 1 0 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む前記の抗体。

【請求項 6】

該抗体が

(a) 配列番号 7 4 、 7 5 、 7 7 、 7 8 、 7 9 、 8 1 、 8 2 および 8 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1 、

(b) 配列番号 8 4 、 8 5 、 8 7 、 8 8 、 8 9 、 9 1 、 9 2 および 9 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 2 、または

(c) 配列番号 7 4 、 7 5 、 7 7 、 7 8 、 7 9 、 8 1 、 8 2 および 8 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1 並びに 配列番号 8 4 、 8 5 、 8 7 、 8 8 、 8 9 、 9 1 、 9 2 および 9 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 2 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 6 4、 6 5、 6 7、 6 8、 6 9、 7 1、 7 2 および 7 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 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 4 4、 4 5、 4 7、 4 8、 4 9、 5 1、 5 2 および 5 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1、

(b) 配列番号 5 4、 5 5、 5 7、 5 8、 5 9、 6 1、 6 2 および 6 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 2、 または

(c) 配列番号 4 4、 4 5、 4 7、 4 8、 4 9、 5 1、 5 2 および 5 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1 並びに 配列番号 5 4、 5 5、 5 7、 5 8、 5 9、 6 1、 6 2 および 6 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 2 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 6 4、 6 5、 6 7、 6 8、 6 9、 7 1、 7 2 および 7 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 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 7 4、 7 5、 7 7、 7 8、 7 9、 8 1、 8 2 および 8 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1、

(b) 配列番号 8 4、 8 5、 8 7、 8 8、 8 9、 9 1、 9 2 および 9 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 2、

(c) 配列番号 4 4、 4 5、 4 7、 4 8、 4 9、 5 1、 5 2 および 5 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1、 並びに

(d) 配列番号 5 4、 5 5、 5 7、 5 8、 5 9、 6 1、 6 2 および 6 3 から成る群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R 2 をさらに含む前記の抗体。

【請求項 11】

該抗体が：

a) 配列番号 4 4、 5 4 および 6 4 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 7 4、 8 4 および 9 4 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

b) 配列番号 4 5、 5 5 および 6 5 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 7 5、 8 5 および 9 5 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

c) 配列番号 4 7、 5 7 および 6 7 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 7 7、 8 7 および 9 7 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

d) 配列番号 4 8、 5 8 および 6 8 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 7 8、 8 8 および 9 8 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

e) 配列番号 4 9、 5 9 および 6 9 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 7 9、 8 9 および 9 9 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

f) 配列番号 5 1、 6 1 および 7 1 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 8 1、 9 1 および 1 0 1 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

g) 配列番号 5 2、 6 2 および 7 2 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 8 2、 9 2 および 1 0 2 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

h) 配列番号 5 3、 6 3 および 7 3 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 8 3、 9 3 および 1 0 3 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 1 1 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aP 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aP 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aP 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S195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D60、K96、S97、T98、T99、E170、V171、M172、S173、M175、A190、S195、W215、G216、E217、G218およびG218から成る群より選択される—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に結合しつ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IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、分泌型IgA、IgD、IgE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剤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VIIa因子、第VIII因子または第IX因子から成る群より選択さ

れる、請求項41の医薬組成物。

【請求項43】

出血時間を短縮するための請求項36の医薬組成物。

【請求項44】

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14、15、17、18、19、21、22および23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45】

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、11、12および13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。