

【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31年2月28日(2019.2.28)

【公表番号】特表2018-508193(P2018-508193A)

【公表日】平成30年3月29日(2018.3.29)

【年通号数】公開・登録公報2018-012

【出願番号】特願2017-538576(P2017-538576)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	16/18	Z N A
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 P	21/02	C
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	3/04	

A 6 1 P 9/00
G 0 1 N 33/53

D

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月21日(2019.1.21)

【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】

メディンと特異的に結合し、且つメディンがラクトアドヘリンから切断される際に作り出される新エピトープを特異的に認識する単離されたモノクローナル抗体であって、前記新エピトープはメディンの残基44～50内にある、抗体。

【請求項2】

ヒトメディンにて18G1と同じエピトープに結合する、請求項1に記載の抗体。

【請求項3】

モノクローナル抗体18G1の3つの軽鎖CDRと3つの重鎖CDRとを含み、18G1が、配列番号3を含むアミノ酸配列を有する重鎖可変領域と配列番号36を含むアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域とを特徴とするマウス抗体である、請求項1に記載の抗体。

【請求項4】

前記3つの重鎖CDRがKabat/Chothia複合によって定義されたとおりであり（配列番号4、5及び6）、且つ前記3つの軽鎖CDRがKabat/Chothia複合によって定義されたとおりである（配列番号8、9及び10）、請求項3に記載の抗体。

【請求項5】

18G1またはそのキメラ形態、ベニア化（veneer ed）形態またはヒト化形態であり、18G1が、配列番号3の成熟重鎖可変領域と配列番号36の成熟軽鎖可変領域とを特徴とするマウス抗体である、請求項1に記載の抗体。

【請求項6】

配列番号34～35のいずれか1つに対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を有するヒト化成熟重鎖可変領域と配列番号37～39のいずれか1つに対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を有するヒト化成熟軽鎖可変領域とを含む、請求項5に記載のヒト化抗体。

【請求項7】

以下の位置の少なくとも1つが特定されるようなアミノ酸によって占有される：L3位がVによって占有され、L10位がSによって占有され、L13位がVによって占有され、L15位がPによって占有され、L19位がAによって占有され、L20位がSによって占有され、L22位がSによって占有され、L42位がQによって占有され、L70位がDによって占有され、L77位がRによって占有され、L78位がVによって占有され、L80位がAによって占有され、及びL85位がVによって占有される、請求項6に記載のヒト化抗体。

【請求項8】

L3、L10、L13、L15、L19、L20、L22、L42、L70、L77、L78、L80、及びL85位がそれぞれV、S、V、P、A、S、S、Q、D、R、V、A、及びVによって占有されるという条件である、請求項7に記載のヒト化抗体。

【請求項9】

以下の位置の少なくとも1つが特定されるようなアミノ酸によって占有される：H1がEまたはQによって占有され、H5位がVまたはQによって占有され、H13位がQまた

はKによって占有され、H19位がRまたはKによって占有され、H40位がAまたはTによって占有され、H42位がGまたはDによって占有され、H44位がGまたはRによって占有され、H49位がSまたはAによって占有され、H77位がSまたはTによって占有され、H82a位がNまたはSによって占有され、H83位がRまたはKによって占有され、H84位がAまたはSによって占有され、H89位がVまたはMによって占有され、H93がVまたはAによって占有され、H108位がTまたはMによって占有され、L45位がQによって占有され、L60位がDによって占有され、及びL83位がLによって占有される、請求項6～8のいずれか1項に記載のヒト化抗体。

【請求項10】

H1、H5、H13、H19、H40、H42、H44、H49、H77、H82a、H83、H84、H89、H93、及びH108位がそれぞれE、V、Q、R、A、G、G、S、S、N、R、A、V、V、及びTによって占有されるという条件であるか、

L45位、L60位及びL83位の少なくとも1つがそれぞれQ、D及びLによって占有されるという条件であるか、

L45位がQによって占有されるという条件であるか、または、

L60位及びL83位がそれぞれD及びLによって占有されるという条件である、請求項9に記載のヒト化抗体。

【請求項11】

配列番号34～35のいずれか1つに対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を有する成熟重鎖可変領域と配列番号38～39のいずれか1つに対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を有する成熟軽鎖可変領域とを含む、請求項6に記載のヒト化抗体。

【請求項12】

配列番号34～35のいずれか1つに対して少なくとも98%同一であるアミノ酸配列を有する成熟重鎖可変領域と配列番号38～39のいずれか1つに対して少なくとも98%同一であるアミノ酸配列を有する成熟軽鎖可変領域とを含む、請求項11に記載のヒト化抗体。

【請求項13】

前記成熟重鎖可変領域が配列番号34～35のいずれかのアミノ酸配列を有し、且つ前記成熟軽鎖可変領域が配列番号38～39のいずれか1つのアミノ酸配列を有する、請求項12に記載のヒト化抗体。

【請求項14】

前記成熟重鎖可変領域が配列番号34のアミノ酸配列を有し、且つ前記成熟軽鎖可変領域が配列番号38のアミノ酸配列を有するか、

前記成熟重鎖可変領域が配列番号34のアミノ酸配列を有し、且つ前記成熟軽鎖可変領域が配列番号39のアミノ酸配列を有するか、

前記成熟重鎖可変領域が配列番号35のアミノ酸配列を有し、且つ前記成熟軽鎖可変領域が配列番号38のアミノ酸配列を有するか、または、

前記成熟重鎖可変領域が配列番号35のアミノ酸配列を有し、且つ前記成熟軽鎖可変領域が配列番号39のアミノ酸配列を有する、請求項13に記載のヒト化抗体。

【請求項15】

インタクトな抗体であるか、結合断片である、請求項1～14のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項16】

前記結合断片が单鎖抗体、Fab、またはFab'2の断片である、請求項15に記載の抗体。

【請求項17】

前記アイソタイプがヒトIgG1である、請求項1～16のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項18】

前記成熟軽鎖可変領域が軽鎖定常領域に融合され、且つ前記成熟重鎖可変領域が重鎖定常領域に融合される、請求項5～17のいずれか1項に記載のヒト化抗体。

【請求項19】

前記重鎖定常領域が、天然のヒト重鎖定常領域に比べてFc受容体への結合が低下している前記天然のヒト重鎖定常領域の変異形態であるか、または前記ヒト化抗体が、前記定常領域により補体結合または補体の活性化を低下させる定常領域における少なくとも一つの突然変異を有する、請求項18に記載のヒト化抗体。

【請求項20】

前記アイソタイプがヒトのIgG2またはIgG4のアイソタイプである、請求項1～19のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項21】

請求項1～20のいずれかに定義された抗体と薬学上許容できる担体とを含む医薬組成物。

【請求項22】

請求項1～21のいずれか1項に記載の抗体の前記重鎖及び/または軽鎖をコードする核酸、前記核酸を含む組換え発現ベクター、または前記組換え発現ベクターによって形質転換される宿主細胞。

【請求項23】

マウス抗体をヒト化する方法であって、前記方法が、
(a) 1以上のアクセプター抗体を選択することと;
(b) 保持される前記マウス抗体のアミノ酸残基を特定することと;
(c) 前記マウス抗体の重鎖のCDRを含むヒト化重鎖をコードする核酸と、前記マウス抗体の軽鎖のCDRを含むヒト化軽鎖をコードする核酸とを合成することと;
(d) 宿主細胞にて前記核酸を発現させてヒト化抗体を産生させることとを含み、
その際、前記マウス抗体は18G1であり、18G1は配列番号3の成熟重鎖可変領域と配列番号36の成熟軽鎖可変領域とを特徴とする、前記方法。

【請求項24】

メディンの凝集または沈着に関連する疾患を治療するまたはその予防を達成するための、請求項1～21のいずれか1項に記載の抗体を含む医薬組成物。

【請求項25】

前記疾患または疾病が、肺炎、狼瘡、アルツハイマー病、肥満症、心疾患、マルファン症候群、大動脈瘤、または血管系を冒す炎症性の疾患である、請求項24に記載の医薬組成物。