

【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（veneered）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、H 1 9 位が R または K によって占有され、H 4 0 位が A または T によって占有され、H 4 2 位が G または D によって占有され、H 4 4 位が G または R によって占有され、H 4 9 位が S または A によって占有され、H 7 7 位が S または T によって占有され、H 8 2 a 位が N または S によって占有され、H 8 3 位が R または K によって占有され、H 8 4 位が A または S によって占有され、H 8 9 位が V または M によって占有され、H 9 3 が V または A によって占有され、H 1 0 8 位が T または M によって占有され、L 4 5 位が Q によって占有され、L 6 0 位が D によって占有され、及び L 8 3 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】

H 1、H 5、H 1 3、H 1 9、H 4 0、H 4 2、H 4 4、H 4 9、H 7 7、H 8 2 a、
H 8 3、H 8 4、H 8 9、H 9 3、及び H 1 0 8 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、
L 4 5 位、L 6 0 位及び L 8 3 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、

L 4 5 位が Q によって占有されるという条件であるか、または、

L 6 0 位及びL 8 3 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 1 1】

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 1 2】

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】

前記結合断片が単鎖抗体、F a b、またはF a b ' 2の断片である、請求項1 5に記載の抗体。

【請求項 17】

前記アイソタイプがヒト I g G 1 である、請求項 1 ~ 1 6 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 I g G 2 または I g G 4 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 2 1】

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 2 2】

請求項 1 ~ 2 1 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 2 3】

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、脾炎、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。