

【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】令和5年12月8日(2023.12.8)

【公開番号】特開2023-89191(P2023-89191A)

【公開日】令和5年6月27日(2023.6.27)

【年通号数】公開公報(特許)2023-119

【出願番号】特願2023-67121(P2023-67121)

【国際特許分類】

C 12 N 15/13(2006.01)

10

C 12 N 15/63(2006.01)

C 12 N 1/15(2006.01)

C 12 N 1/19(2006.01)

C 12 N 1/21(2006.01)

C 12 N 5/10(2006.01)

A 61 K 39/395(2006.01)

A 61 K 48/00(2006.01)

A 61 P 13/12(2006.01)

A 61 P 27/02(2006.01)

A 61 P 43/00(2006.01)

20

C 07 K 14/47(2006.01)

【F I】

C 12 N 15/13 Z N A

C 12 N 15/63 Z

C 12 N 1/15

C 12 N 1/19

C 12 N 1/21

C 12 N 5/10

A 61 K 39/395 N

A 61 K 48/00

30

A 61 P 13/12

A 61 P 27/02

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 K 14/47

【手続補正書】

【提出日】令和5年11月30日(2023.11.30)

【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

40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

特異的にH因子(FH)の補体制御タンパク質ドメイン18(CCP18)に結合する、単離された、合成の、又は組み換えの抗体又はその抗原結合断片であって：

-配列SSVXY(XはR、T、若しくはN)(配列番号91)、又は配列QSLVHSNGNTY(配列番号49)を有する軽鎖CDR1配列、

-配列X1X2S(X1=A、K、又はY、及びX2=T又はL)(配列番号92)を有する軽鎖CDR2配列、

50

-QQWGTPPT (配列番号19)、QRSSSNPLT (配列番号35)、SQSTHVPFT (配列番号51)、及びQQFTSSPLT (配列番号67)からなる群から選択される配列を有する軽鎖CDR3、

-配列X1FSLTX2X3G (X1=D又はG、X2=N又はS、及びX3=S又はY) (配列番号93)を有する重鎖CDR1、

-配列IWGGXT (x=T、N、又はS) (配列番号94)を有する重鎖CDR2、並びに

-配列ARNX1GNYX2X3DY (X1=F若しくはG、X2=A若しくはY、及びX3=V、M若しくはF) (配列番号95)、又はAKNGDYGTYMDY (配列番号55)を有する重鎖CDR3配列を含む、抗体又はその抗原結合断片。

【請求項2】

10

-配列SSVXY (XはR又はT) (配列番号96)を有する軽鎖CDR1配列、

-配列ATS (配列番号97)を有する軽鎖CDR2配列、

-QQWGTPPT (配列番号19)、及びQRSSSNPLT (配列番号35)からなる群から選択される配列を有する軽鎖CDR3、

-配列X₁FSLTNX₂G (X₁=D又はG、及びX₂=S又はY) (配列番号98)を有する重鎖CDR1、

-配列IWGGTT (配列番号99)を有する重鎖CDR2、並びに

-配列ARNFGNYAXDY (X=V又はM) (配列番号100)を有する重鎖CDR3配列を含む、請求項1に記載の抗体又は断片。

【請求項3】

20

配列SSVRY (配列番号17)を有する軽鎖CDR1配列、配列ATS (配列番号18)を有する軽鎖CDR2配列、及び配列QQWGTPPT (配列番号19)を有する軽鎖CDR3、配列DFSLTNSG (配列番号21)を有する重鎖CDR1、配列IWGGTT (配列番号22)を有する重鎖CDR2、及び配列ARNFGNYAVDY (配列番号23)を有する重鎖CDR3配列を含む、請求項1又は2に記載の抗体又は断片。

【請求項4】

前記抗体又は断片はFHに対して 2.5×10^{-8} M以下のK_Dの結合親和性を有し、及び/又はCCP18-20を含むFH断片に対して 0.1×10^{-9} M以下のK_Dの結合親和性を有し、好ましくは、前記抗体又は断片はFHに対して 1.25×10^{-8} M以下のK_Dの結合親和性を有し、及び/又はCCP18-20を含むFH断片に対して 0.04×10^{-9} M以下のK_Dの結合親和性を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の抗体又は断片。

30

【請求項5】

配列SSVTY (配列番号33)を有する軽鎖CDR1配列、配列ATS (配列番号34)を有する軽鎖CDR2配列、及び配列QRSSSNPLT (配列番号35)を有する軽鎖CDR3、配列GFSLTNYG (配列番号37)を有する重鎖CDR1、配列IWGGTT (配列番号38)を有する重鎖CDR2、及び配列ARNFGNYAMDY (配列番号39)を有する重鎖CDR3配列を含む、請求項1又は2に記載の抗体又は断片。

【請求項6】

前記抗体又は断片はFHに対して 2.5×10^{-8} M以下のK_Dの結合親和性を有し、及び/又はCCP18-20を含むFH断片に対して 0.1×10^{-9} M以下のK_Dの結合親和性を有し、好ましくは、前記抗体又は断片はFHに対して 0.6×10^{-8} M以下のK_Dの結合親和性を有し、及び/又はCCP18-20を含むFH断片に対して 0.6×10^{-11} M以下のK_Dの結合親和性を有する、請求項1、2、及び5のいずれか一項に記載の抗体又は断片。

40

【請求項7】

-インビトロにおいて、38 nM以下のIC₅₀値、好ましくは、30 nM以下のIC₅₀値で、LPS上のC3の堆積を阻害し、並びに/又は

-インビトロにおいて、150 nM以下のIC₅₀値、好ましくは、130 nM以下のIC₅₀値で、溶血性活性を阻害し、並びに/又は

-インビトロにおいて、最大で2 μMまで、C3bに対するFHの結合親和性(K_D)を増加させ、及び/若しくはインビトロにおいて、少なくとも3倍、C3bに対するFHの結合親和

50

性を増加させる、

請求項1から6のいずれか一項に記載の抗体又は断片。

【請求項8】

-配列 QSLVHSNGNTY (配列番号49)を有する軽鎖CDR1配列、配列 KLS (配列番号50)を有する軽鎖CDR2配列、及び配列 SQSTHVPFT (配列番号51)を有する軽鎖CDR3、配列 GFSLTNYG (配列番号53)を有する重鎖CDR1、配列 IWSGGNT (配列番号54)を有する重鎖CDR2、及び配列 AKNGDGYTMDY (配列番号55)を有する重鎖CDR3配列、又は

-配列 SSVNY (配列番号65)を有する軽鎖CDR1配列、配列 YTS (配列番号66)を有する軽鎖CDR2配列、及びQQFTSSPLTの配列(配列番号67)を有する軽鎖CDR3、配列 GFSLTSYG (配列番号69)を有する重鎖CDR1、配列 IWGGST (配列番号70)を有する重鎖CDR2、及び配列 ARNGGNYYFDY (配列番号71)を有する重鎖CDR3配列を含む、請求項1に記載の抗体又は断片。

【請求項9】

- QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVRYMHWYQQKAGSSPTAWIFATSNLA
SGVPPRFSGSGSGTYSLTISRVEAEDAATYYCQQWGTKPPTFGAGTKLELK (配列番号20)、

QIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVTYMHWYQQKPGSSPKPWYATSNLA
SGVPARFSGSGSGTYSLTISRVEAEDAATYYCQRSSNPLTFGAGTKLELK (配列番号36)、

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLNHWYLQKPGQSPKLLIY
KLSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPFTFGSGTKLEIK
(配列番号52)、及び

ENVLTQSPAAMSASLGEKVTMSCRASSSVNYMYWYQQKSDASKLSWIYYTSNL
APGVPARFSGSGSGNSYSLTISSMEGEDAATYYCQQFTSSPLTFGAGTKLELK (配列番号68) からなる群から選択される配列と少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含む可変軽鎖配列、並びに

- QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSDFLTNSGVHWVRQSPGKGLEWLGVIVSG
GTTEYNAAFMSRLTITKDNSKSQVFFKMNSLLVDDTGIYYCARNGNYAVDYWGQG
TSVTVSS (配列番号24)、

QVQLRQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFLTNYGVYWVRQSPGKGLEWLGVIVWS
GGTTDYSAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNGNYAMDYWGQ
GTSVTVSS (配列番号40)、

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFLTNYGVHWRQPPGKGLEWLGVIVWS
GGNTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCAKNGDGYTMDYWG
QGTSVTVSS (配列番号56)、及び

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFLTSYGVHWRQSPGKGLEWLGVIVWS
GSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIYYCARNGNYFDYWGQGT
TLTVSS (配列番号72) からなる群から選択される配列と少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含む可変重鎖配列

を含む、請求項1から8のいずれか一項に記載の抗体又は断片。

【請求項10】

H因子(FH)の補体制御タンパク質ドメイン18(CCP18)中の同じエピトープへの結合に関して抗体FH.07と競合する、単離された、合成の、又は組み換えの抗体又はその抗原結合断片であって、抗体又はその抗原結合断片は、FHに対して抗体FH.07の結合親和性よりも高い結合親和性を有し、抗体FH.07は配列番号8の重鎖可変領域配列及び配列番号4の軽鎖可変領域配列を有する、抗体又はその抗原結合断片。

【請求項11】

前記抗体はFHの活性を増強し、好ましくは、前記FHの活性が副経路補体活性化の阻害であり、より好ましくは、副経路補体活性化の阻害が：

10

20

30

40

50

- 溶血性活性の阻害、
- 補体成分3(C3)の堆積の阻害、並びに / 又は
- FHのC3b、iC3b、及び / 若しくはC3dへの結合の増加
を含む、請求項1から10のいずれか一項に記載の抗体又は断片。

【請求項12】

前記断片は免疫グロブリン重鎖可変領域及び免疫グロブリン軽鎖可変領域を含み、好ましくは、前記断片は免疫グロブリン重鎖定常領域及び免疫グロブリン軽鎖定常領域を更に含む、請求項1から11のいずれか一項に記載の抗体又は断片。

【請求項13】

前記断片は少なくともFab断片を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載の抗体又は断片。 10

【請求項14】

モノクローナル抗体又はその断片である、請求項1から13のいずれか一項に記載の抗体又は断片。

【請求項15】

ヒト軽鎖及び重鎖定常領域を含む、キメラ若しくはヒト化抗体又はその断片である、請求項1から14のいずれか一項に記載の抗体又は断片。

【請求項16】

請求項1から15のいずれか一項に記載の抗体又は断片をコードする核酸配列を含む、単離された、合成の、又は組み換えの核酸分子。 20

【請求項17】

請求項16に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項18】

請求項16又は17に記載の核酸分子又はベクターを含む組み換え細胞。

【請求項19】

請求項1から15のいずれか一項に記載の抗体若しくは断片、請求項16に記載の核酸分子、請求項17に記載のベクター、又は請求項18に記載の組み換え細胞、並びに医薬的に許容される担体、希釈剤、及び / 又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項20】

治療における使用のための、請求項1から15のいずれか一項に記載の抗体若しくは断片、又は請求項16に記載の核酸分子。 30

【請求項21】

副経路補体活性化の阻害における使用のための、請求項1から15のいずれか一項に記載の抗体若しくは断片、又は請求項16に記載の核酸分子。

【請求項22】

副経路補体活性化と関連した障害の治療、緩和、又は予防における使用のための、請求項1から15のいずれか一項に記載の抗体若しくは断片、又は請求項16に記載の核酸分子。

【請求項23】

前記障害は、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、加齢黄斑変性(AMD)、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)からなる群から選択される、請求項22に記載の抗体若しくは断片又は核酸分子。 40

【請求項24】

副経路補体活性化と関連した障害の治療、緩和、又は予防のための医薬の製造のための、請求項1から15のいずれか一項に記載の抗体若しくは断片、又は請求項16に記載の核酸分子、又は請求項17に記載のベクターの使用。

【請求項25】

前記障害は、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、加齢黄斑変性(AMD)、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)からなる群から選択される、請求項24に記載の使用。

【請求項 2 6】

副経路補体活性化と関連した障害を治療、緩和、又は予防するための方法であって、それを必要とする個体に、治療的に有効な量の請求項1から15のいずれか一項に記載の抗体若しくは断片、又は請求項16に記載の核酸分子、又は請求項17に記載のベクター、又は請求項19に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 2 7】

前記障害は、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、加齢黄斑変性(AMD)、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)からなる群から選択される、請求項26に記載の方法。

【請求項 2 8】

請求項1から15のいずれか一項に記載の抗体若しくは断片、又は請求項16に記載の核酸分子、又は請求項17に記載のベクター、又は請求項19に記載の医薬組成物を、個体に投与することを含む、副経路補体活性化を阻害するための方法。

【請求項 2 9】

請求項1から15のいずれか一項に記載の抗体又は断片を製造するための方法であって、請求項16又は17に記載の核酸分子又はベクターを有する細胞を提供し、前記細胞に、前記核酸分子又はベクターによって含まれる核酸配列を翻訳させ、それによって請求項1から15のいずれか一項に記載の前記抗体又は断片を製造することを含む、方法。

【請求項 3 0】

前記抗体又は断片を収集、精製、及び/又は単離することをさらに含む、請求項29に記載の方法。

10

20

30

40

50