

【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27年2月26日 (2015.2.26)

【公表番号】特表2014-505056(P2014-505056A)

【公表日】平成26年2月27日 (2014.2.27)

【年通号数】公開・登録公報2014-011

【出願番号】特願2013-548613(P2013-548613)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 D

C 0 7 K 16/28 Z N A

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 37/06

【手続補正書】

【提出日】平成27年1月8日 (2015.1.8)

【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】

ToII様受容体4 (TLR4) ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片を含む、対象における移植された生物材料の拒絶を阻害するまたは生物材料の生存を延長させるための薬剤。

【請求項 2】

以下の段階を含む方法において用いられる、請求項 1 記載の薬剤：

(i) 移植可能な組成物を作製するために、ToII様受容体4 (TLR4) ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片を、移植される生物材料に接触させる段階、および

(ii) 移植可能な組成物を対象における所望の位置に植え込む段階。

【請求項 3】

以下の段階を含む方法において用いられる、請求項 1 記載の薬剤：

(i) 移植可能な組成物を作製するために、ToII様受容体4 (TLR4) ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片を、移植される生物材料に接触させる段階；

(ii) 移植可能な組成物を対象における所望の位置に植え込む段階；および

(iii) 対象における移植片の拒絶を防止するために十分なまたは移植された生物材料の生存を延長させるために十分な量で、TLR4に特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片の1つまたは複数の追加の用量を対象に投与する段階。

【請求項 4】

対象における移植片の拒絶を防止するために十分なまたは移植された生物材料の生存を延長させるために十分な量で、ToII様受容体4 (TLR4) ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片の1つまたは複数の用量を対象に投与するように用いられる、請求項 1 記載の薬剤。

【請求項 5】

対象がヒトである、請求項1~4のいずれか一項記載の薬剤。

【請求項6】

TLR4ポリペプチドがヒトTLR4ポリペプチドである、請求項1~4のいずれか一項記載の薬剤。

【請求項7】

移植される生物材料が、1つもしくは複数の細胞もしくは細胞タイプ、1つもしくは複数の組織もしくは組織タイプ、または臓器もしくはその一部である、請求項1~4のいずれか一項記載の薬剤。

【請求項8】

移植される生物材料が、同種異系生物材料である、請求項1~4のいずれか一項記載の薬剤。

【請求項9】

移植される生物材料が膵島細胞である、請求項1~4のいずれか一項記載の薬剤。

【請求項10】

膵島細胞が同種異系膵島細胞である、請求項9記載の薬剤。

【請求項11】

移植される生物材料が、腎臓、膵臓、肝臓、もしくは腸管であるか、またはそれらに由来する、請求項1~4のいずれか一項記載の薬剤。

【請求項12】

段階(i)および(iii)におけるTLR4に特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片が、同じ抗体または免疫活性断片である、請求項3記載の薬剤。

【請求項13】

段階(i)におけるTLR4に特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片と、段階(iii)におけるTLR4に特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片が、異なる抗体または免疫活性断片である、請求項3記載の薬剤。

【請求項14】

TLR4に特異的に結合する抗体または免疫活性断片が、段階(iii)において1つまたは複数の追加の作用物質と併用して投与される、請求項3記載の薬剤。

【請求項15】

TLR4に特異的に結合する抗体または免疫活性断片が、1つまたは複数の追加の作用物質と併用して投与される、請求項4記載の薬剤。

【請求項16】

1つまたは複数の追加の作用物質が1つまたは複数の免疫抑制剤である、請求項14または請求項15記載の薬剤。

【請求項17】

1つまたは複数の追加の作用物質が、メトトレキサート、シクロスポリンA、タクロリムス、シロリムス、エベロリムス、コルチコステロイド、抗胸腺細胞グロブリン、インフリキシマブ、エタネルセプト、およびアダリムマブから選択される、請求項14または請求項15記載の薬剤。

【請求項18】

TLR4に結合する抗体またはその免疫活性断片がモノクローナル抗体である、請求項1~4のいずれか一項記載の薬剤。

【請求項19】

TLR4に結合する抗体またはその免疫活性断片が、マウス、キメラ、ヒト化、完全なヒトのモノクローナル抗体、ドメイン抗体、単鎖、 F_{ab} 、 $F_{ab'}$ 、または $F_{(ab')_2}$ 断片、scFv、または F_{ab} 発現ライブラリである、請求項1~4のいずれか一項記載の薬剤。

【請求項20】

TLR4に結合する抗体またはその免疫活性断片が、

GGYSWH (SEQ ID NO: 1)

のアミノ酸配列を含む可変重鎖相補性決定領域1 (V_H CDR1) ;

YIHYSGYTDFNPSLKT (SEQ ID NO: 2)

の アミノ酸配列を含むV_H CDR2領域 ; および

KDPSDAFPY (SEQ ID NO: 3)

の アミノ酸配列を含むV_H CDR3領域 ;

RASQSISDHLH (SEQ ID NO: 4)

の アミノ酸配列を含む可変軽鎖相補性決定領域1 (V_L CDR1) ;

YASHAIS (SEQ ID NO: 5)

の アミノ酸配列を含むV_L CDR2領域 ; および

QQGHSFPLT (SEQ ID NO: 6)

の アミノ酸配列を含むV_L CDR3領域を含む、請求項1~4のいずれか一項記載の 薬剤。

【請求項 2 1】

TLR4に結合する抗体またはその免疫活性断片が、重鎖可変アミノ酸配列

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGYSITGGYSWHWIRQPPGKGLEWMGYIHYS

YTDFNPSLKTTRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCARKDPSDAFPYWGQGT

LVTVSS (SEQ ID NO: 7)

および軽鎖可変アミノ酸配列

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSISDHLHWYQQKPDQSPKLLIKYASHAISGVP

SRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQGHSFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 8)

をさらに含む、請求項20記載の 薬剤。

【請求項 2 2】

TLR4に結合する抗体またはその免疫活性断片が、重鎖アミノ酸配列

MGWSWIFLFLSGTAGVHCQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGYSITGGYSWHWI

RQPPGKGLEWMGYIHYSGYTDFNPSLKTRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYY

CARKDPSDAFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP

EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT

KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS

HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSSKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH

YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9)

および軽鎖アミノ酸配列

MEWSWVFLFLLSVTTGVHSEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSISDHLHWYQQ

KPDQSPKLLIKYASHAISGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQGHSFPLT

FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL

QSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC (SEQ ID NO: 10)

をさらに含む、請求項20記載の 薬剤。

【請求項 2 3】

TLR4に結合する抗体またはその免疫活性断片が、HTA125であるか、またはヒトTLR4に結

合する別の市販の抗体である、請求項1～4のいずれか一項記載の薬剤。

【請求項24】

抗体またはその免疫活性断片が、SEQ ID NO:11の289番目と375番目の残基のあいだのヒトTLR4上の1つまたは複数のアミノ酸残基を含むエピトープに結合する、請求項1～4のいずれか一項記載の薬剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

本発明に従う薬学的組成物は、本発明の抗体と担体とを含むことができる。これらの薬学的組成物を、たとえば診断キットなどのキットに含めることができる。

[本発明1001]

以下の段階を含む、対象における移植された生物材料の拒絶を阻害するまたは生物材料の生存を延長させる方法：

(i) 移植可能な組成物を作製するために、Toll様受容体4 (TLR4) ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片を、移植される生物材料に接触させる段階、および

(ii) 移植可能な組成物を対象における所望の位置に植え込む段階。

[本発明1002]

以下の段階を含む、対象における移植された生物材料の拒絶を阻害するまたは生物材料の生存を延長させる方法：

(i) 移植可能な組成物を作製するために、Toll様受容体4 (TLR4) ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片を、移植される生物材料に接触させる段階；

(ii) 移植可能な組成物を対象における所望の位置に植え込む段階；および

(iii) 対象における移植片の拒絶を防止するために十分なまたは移植された生物材料の生存を延長させるために十分な量で、TLR4に特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片の1つまたは複数の追加の用量を対象に投与する段階。

[本発明1003]

対象における移植片の拒絶を防止するために十分なまたは移植された生物材料の生存を延長させるために十分な量で、Toll様受容体4 (TLR4) ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片の1つまたは複数の用量を対象に投与する段階を含む、生物材料の移植を受けたまたは受ける予定の対象を処置する方法。

[本発明1004]

対象がヒトである、本発明1001、本発明1002、または本発明1003の方法。

[本発明1005]

TLR4ポリペプチドがヒトTLR4ポリペプチドである、本発明1001、本発明1002、または本発明1003の方法。

[本発明1006]

移植される生物材料が、1つもしくは複数の細胞もしくは細胞タイプ、1つもしくは複数の組織もしくは組織タイプ、または臓器もしくはその一部である、本発明1001、本発明1002、または本発明1003の方法。

[本発明1007]

移植される生物材料が、同種異系生物材料である、本発明1001、本発明1002、または本発明1003の方法。

[本発明1008]

移植される生物材料が脾島細胞である、本発明1001、本発明1002、または本発明1003の方法。

[本発明1009]

膵島細胞が同種異系膵島細胞である、本発明1008の方法。

[本発明1010]

移植される生物材料が、腎臓、膵臓、肝臓、もしくは腸管であるか、またはそれらに由来する、本発明1001、本発明1002、または本発明1003の方法。

[本発明1011]

段階(i)および(iii)におけるTLR4に特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片が、同じ抗体または免疫活性断片である、本発明1002の方法。

[本発明1012]

段階(i)におけるTLR4に特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片と、段階(iii)におけるTLR4に特異的に結合する抗体またはその免疫活性断片が、異なる抗体または免疫活性断片である、本発明1002の方法。

[本発明1013]

TLR4に特異的に結合する抗体または免疫活性断片が、段階(iii)において1つまたは複数の追加の作用物質と併用して投与される、本発明1002の方法。

[本発明1014]

TLR4に特異的に結合する抗体または免疫活性断片が、1つまたは複数の追加の作用物質と併用して投与される、本発明1003の方法。

[本発明1015]

1つまたは複数の追加の作用物質が1つまたは複数の免疫抑制剤である、本発明1013または本発明1014の方法。

[本発明1016]

1つまたは複数の追加の作用物質が、メトトレキサート、シクロスポリンA、タクロリムス、シロリムス、エベロリムス、コルチコステロイド、抗胸腺細胞グロブリン、インフリキシマブ、エタネルセプト、およびアダリムマブから選択される、本発明1013または本発明1014の方法。

[本発明1017]

TLR4に結合する抗体またはその免疫活性断片がモノクローナル抗体である、本発明1001、本発明1002、または本発明1003の方法。

[本発明1018]

TLR4に結合する抗体またはその免疫活性断片が、マウス、キメラ、ヒト化、完全なヒトのモノクローナル抗体、ドメイン抗体、単鎖、 F_{ab} 、 $F_{ab'}$ 、または $F_{(ab')_2}$ 断片、scFv、または F_{ab} 発現ライブラリである、本発明1001、本発明1002、または本発明1003の方法。

[本発明1019]

TLR4に結合する抗体またはその免疫活性断片が、

GGYSWH (SEQ ID NO: 1)

のアミノ酸配列を含む可変重鎖相補性決定領域1 (V_H CDR1) ;

YIHYSGYTDFNPSLKT (SEQ ID NO: 2)

のアミノ酸配列を含む V_H CDR2領域 ; および

KDPSDAFPY (SEQ ID NO: 3)

のアミノ酸配列を含む V_H CDR3領域 ;

RASQSIDHLH (SEQ ID NO: 4)

のアミノ酸配列を含む可変軽鎖相補性決定領域1 (V_L CDR1) ;

YASHAIS (SEQ ID NO: 5)

のアミノ酸配列を含む V_L CDR2領域 ; および

QQGHSFPLT (SEQ ID NO: 6)

のアミノ酸配列を含む V_L CDR3領域を含む、本発明1001、本発明1002、または本発明1003の方法。

[本発明1020]

TLR4に結合する抗体またはその免疫活性断片が、重鎖可変アミノ酸配列

QVQLQESGPGGLVKPSDTLSLTCAVSGYSITGGYSWHWIRQPPGKGLEWMGYIHYSG
YTDFNPSLKTRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCARKDPSDAFPYWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO: 7)

および軽鎖可変アミノ酸配列

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSSDHLHWYQQKPDQSPKLLIKYASHAISGVP
SRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQGHSFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 8)
をさらに含む、本発明1019の方法。

[本発明1021]

TLR4に結合する抗体またはその免疫活性断片が、重鎖アミノ酸配列

MGWSWIFLFLSGTAGVHCQVQLQESGPGGLVKPSDTLSLTCAVSGYSITGGYSWHWI
RQPPGKGLEWMGYIHYSGYTDFNPSLKTRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYY
CARKDPSDAFPYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSSKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9)

および軽鎖アミノ酸配列

MEWSWVFLFSLSVTTGVHSEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSSDHLHWYQQ
KPDQSPKLLIKYASHAISGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQGHSFPLT
FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC (SEQ ID NO: 10)

をさらに含む、本発明1019の方法。

[本発明1022]

TLR4に結合する抗体またはその免疫活性断片が、HTA125であるか、またはヒトTLR4に結
合する別の市販の抗体である、本発明1001、本発明1002、または本発明1003の方法。

[本発明1023]

抗体またはその免疫活性断片が、SEQ ID NO:11の289番目と375番目の残基のあいだのヒ
トTLR4上の1つまたは複数のアミノ酸残基を含むエピトープに結合する、本発明1001、本
発明1002、または本発明1003の方法。