

【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4月13日(2017.4.13)

【公表番号】特表2016-512525(P2016-512525A)

【公表日】平成28年4月28日(2016.4.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-026

【出願番号】特願2016-501297(P2016-501297)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/24	(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 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/24	
C 1 2 N	1/15	Z N A
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/00	A
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/02	

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月7日(2017.3.7)

【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】

RANKLに結合する单離抗体またはその抗原結合フラグメントであって、

(I) (i) 配列番号：3で表されるVHCDR1領域と、配列番号：4で表されるVHCDR2領域と、配列番号：5で表されるVHCDR3領域とを含む重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号：6または15で表されるVLCDR1領域と、配列番号：7で表されるVLCDR2領域と、配列番号：8で表されるVLCDR3領域とを含む軽鎖可変領域とを含む、RANKLに結合する单離抗体またはその抗原結合フラグメントであるか、あるいは前記CDR領域における8個までのアミノ酸置換を除いて、(i)および(ii)の重鎖可変領域および軽鎖可変領域と同一の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む前記抗体の改变体、またはその抗原結合フラグメントであるか；

(II) 配列番号：1で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含むか；あるいは

(III) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、单離抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 2】

(i) 配列番号：3で表されるVHCDR1領域と、配列番号：4で表されるVHCDR2領域と、配列番号：5で表されるVHCDR3領域とを含む重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号：6または15で表されるVLCDR1領域と、配列番号：7で表されるVLCDR2領域と、配列番号：8で表されるVLCDR3領域とを含む軽鎖可変領域とを含む、請求項1に記載の单離抗体またはその抗原結合フラグメント、あるいは前記CDR領域における8個までのアミノ酸置換を除いて、(i)および(ii)の重鎖可変領域および軽鎖可変領域と同一の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む前記抗体の改变体、またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 3】

前記重鎖可変領域が、配列番号：1で表されるアミノ酸配列を含むか、または前記軽鎖可変領域が、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含む、請求項2に記載の单離抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 4】

配列番号：1で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項1に記載の单離抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 5】

配列番号：2で表されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含むか、または配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項4に記載の单離抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 6】

配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1に記載の单離抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 7】

配列番号：1で表されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項6に記載の单離抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 8】

(a) 前記抗体がヒト化されており、(i) 前記VH領域が好ましくは配列番号：9で表されるアミノ酸配列を含み、前記VL領域が好ましくは配列番号：10または11で表されるアミノ酸配列を含むか、または(ii) 前記VH領域が好ましくは配列番号：226で表されるアミノ酸配列を含み、前記VL領域が好ましくは配列番号：227で表されるアミノ酸配列を含むか；あるいは

(b) 前記抗体が、単鎖抗体、S c F v、ヒンジ領域を欠く一価抗体、およびミニボディからなる群より選択されるか；あるいは

(c) 前記抗体が、F a b またはF a b ' フラグメントであるか；あるいは

(d) 前記抗体が、F ( a b ' )<sub>2</sub> フラグメントであるか；あるいは

(e) 前記抗体が、全抗体であるか；あるいは

(f) ヒトI g G 定常ドメインを含み、前記I g G 定常ドメインが、好ましくはI g G<sub>2</sub> C H 1 ドメインを含むか、または前記I g G 定常ドメインが、好ましくはI g G<sub>2</sub> F c 領域を含む、

請求項2に記載の単離抗体。

【請求項9】

ヒトR A N K Lへの結合に関して、請求項1に記載の抗体と競合する、単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項10】

請求項2または請求項8に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメントをコード化する、単離ポリヌクレオチド、または前記単離ポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

【請求項11】

請求項10に記載のベクターを含む、単離宿主細胞。

【請求項12】

生理的に許容され得る担体と、請求項2または請求項8に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメントとを含む、組成物。

【請求項13】

患者における骨減少性障害の処置における使用のための、請求項12に記載の組成物であって、前記骨減少性障害が、好ましくは、骨粗鬆症、歯周炎、癌関連骨転移、多発性骨髄腫、関節リウマチ、乾癬性関節炎、家族性膨張性骨溶解症、パジェット病、若年性パジェット病、破骨細胞腫、慢性ウィルス感染症ならびに成人性および小児性白血病に関連する骨喪失、ならびにプロテーゼ周囲の骨喪失からなる群より選択される、組成物。

【請求項14】

R A N K Lに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントであって、

(I) (i) 配列番号：116で表されるV H C D R 1 領域と、配列番号：140で表されるV H C D R 2 領域と、配列番号：150で表されるV H C D R 3 領域とを含む重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号：171で表されるV L C D R 1 領域と、配列番号：180で表されるV L C D R 2 領域と、配列番号：212で表されるV L C D R 3 領域とを含む軽鎖可変領域とを含む、R A N K Lに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントであるか、あるいは前記C D R 領域における8個までのアミノ酸置換を除いて、(i)および(ii)の重鎖可変領域および軽鎖可変領域と同一の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む前記抗体の改変体、またはその抗原結合フラグメントであるか；

(II) 配列番号：39で表される重鎖可変領域を含み、好ましくは、配列番号：78で表されるV L 領域に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含むか、または、好ましくは、配列番号：78で表される対応する軽鎖可変領域をさらに含むか；あるいは

(III) 配列番号：78で表されるV L 領域を含む軽鎖可変領域を含み、好ましくは、配列番号：39で表されるV H 領域に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域をさらに含むか、または、好ましくは、配列番号：39で表される重鎖可変領域をさらに含む、

単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項15】

R A N K Lに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントであって、

(I) (i) 配列番号：115で表されるV H C D R 1 領域と、配列番号：145で表されるV H C D R 2 領域と、配列番号：148で表されるV H C D R 3 領域とを含む重鎖可

変領域と、

( i i ) 配列番号：171で表されるVLCDR1領域と、配列番号：183で表されるVLCDR2領域と、配列番号：224で表されるVLCDR3領域とを含む軽鎖可変領域とを含む、RANKLに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントであるか、あるいは前記CDR領域における8個までのアミノ酸置換を除いて、( i ) および( i i ) の重鎖可変領域および軽鎖可変領域と同一の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む前記抗体の改変体、またはその抗原結合フラグメントであるか；

( I I ) 配列番号：53で表される重鎖可変領域を含み、好ましくは、配列番号：92で表されるVL領域に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含むか、または、好ましくは、配列番号：92で表される対応する軽鎖可変領域をさらに含むか；あるいは

( I I I ) 配列番号：92で表されるVL領域を含む軽鎖可変領域を含み、好ましくは、配列番号：53で表されるVH領域に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域をさらに含むか、または、好ましくは、配列番号：53で表される対応する軽鎖可変領域をさらに含む、

単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

**【手続補正2】****【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0032**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0032】**

本発明のさらなる態様は、図1に示すVL領域のいずれか1つを含む軽鎖可変領域を含む、RANKLに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。この点に関し、そのような抗体は、図1に示すような対応VH領域に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域をさらに含んでもよく、または図1に示すような対応重鎖可変領域をさらに含んでもよい。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

**(項目1)**

( i ) 配列番号：3で表されるVHCDR1領域と、配列番号：4で表されるVHCDR2領域と、配列番号：5で表されるVHCDR3領域とを含む重鎖可変領域と、( i i ) 配列番号：6または15で表されるVLCDR1領域と、配列番号：7で表されるVLCDR2領域と、配列番号：8で表されるVLCDR3領域とを含む軽鎖可変領域とを含む、RANKLに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメント、あるいは前記CDR領域における8個までのアミノ酸置換を除いて、( i ) および( i i ) の重鎖可変領域および軽鎖可変領域と同一の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む前記抗体の改変体、またはその抗原結合フラグメント。

**(項目2)**

前記重鎖可変領域が、配列番号：1で表されるアミノ酸配列を含む、項目1に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

**(項目3)**

前記軽鎖可変領域が、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含む、項目1に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

**(項目4)**

配列番号：1で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、RANKLに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

**(項目5)**

配列番号：2で表されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%の同一性を有するアミ

ノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項目4に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目6)

配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項目4に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目7)

配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、ヒトRANKLに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目8)

配列番号：1で表されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目7に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目9)

前記抗体がヒト化されている、項目1に記載の単離抗体。

(項目10)

(a) 前記VH領域が配列番号：9で表されるアミノ酸配列を含み、前記VL領域が配列番号：10または11で表されるアミノ酸配列を含む、または(b) 前記VH領域が配列番号：226で表されるアミノ酸配列を含み、前記VL領域が配列番号：227で表されるアミノ酸配列を含む、項目9に記載の単離抗体。

(項目11)

前記抗体が、単鎖抗体、ScFv、ヒンジ領域を欠く一価抗体、およびミニボディからなる群より選択される、項目1に記載の単離抗体。

(項目12)

前記抗体が、FabまたはFab'フラグメントである、項目1に記載の単離抗体。

(項目13)

前記抗体が、F(ab')<sub>2</sub>フラグメントである、項目1に記載の単離抗体。

(項目14)

前記抗体が、全抗体である、項目1に記載の単離抗体。

(項目15)

ヒトIgG定常ドメインを含む、項目1に記載の単離抗体。

(項目16)

前記IgG定常ドメインが、IgG2CH1ドメインを含む、項目15に記載の単離抗体。

(項目17)

前記IgG定常ドメインが、IgG2Fc領域を含む、項目15に記載の単離抗体。

(項目18)

ヒトRANKLへの結合に関して、項目1に記載の抗体と競合する、単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目19)

約0.16nMまたはそれ未満のKDでRANKLを結合する、単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目20)

a. RANKLのRANKへの結合を妨害する、

b. RANKL誘発破骨細胞分化を阻害する、

c. 破骨細胞活性を阻害する、

d. 骨喪失を阻害し、かつ骨密度を増やす、

e. ヒト、げっ歯類およびサルのRANKLを結合し、かつそれを阻害する、または

f. a. ~ e. のうちの任意の1つまたはそれより多くの組合せを行う、

単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目21)

項目 1 または項目 10 に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメントをコード化する、単離ポリヌクレオチド。

(項目 22)

項目 21 に記載の単離ポリヌクレオチドを含む、発現ベクター。

(項目 23)

項目 22 に記載のベクターを含む、単離宿主細胞。

(項目 24)

生理的に許容され得る担体と、治療的有効量の項目 1 または項目 10 に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメントとを含む、組成物。

(項目 25)

骨減少性障害にかかっている患者を処置するための方法であって、前記患者に、項目 24 に記載の組成物を投与することにより、前記骨減少性障害を処置することを含む、方法。

(項目 26)

前記骨減少性障害が、骨粗鬆症、歯周炎、癌関連骨転移、多発性骨髄腫、関節リウマチ、乾癬性関節炎、家族性膨張性骨溶解症、パジェット病、若年性パジェット病、破骨細胞腫、慢性ウィルス感染症ならびに成人性および小児性白血病に関連する骨喪失、ならびにプロテーゼ周囲の骨喪失からなる群より選択される、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

(i) 図 1 に示す V H 領域のいずれか 1 つの V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 を含む重鎖可変領域と、(ii) 図 1 に示す抗体のいずれか 1 つの対応 V L 領域の V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 領域を含む軽鎖可変領域とを含む、R A N K L に結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメント、または前記 C D R 領域における 8 個までのアミノ酸置換を除いて、(i) および (ii) の重鎖可変領域および軽鎖可変領域と同一の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む前記抗体の改変体、またはその抗原結合フラグメント。

(項目 28)

図 1 に示す V H 領域のいずれか 1 つを含む重鎖可変領域を含む、R A N K L に結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目 29)

図 1 に示す対応 V L 領域に対して少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む、項目 28 に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目 30)

図 1 に示す対応軽鎖可変領域をさらに含む、項目 29 に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目 31)

図 1 に示す V L 領域のいずれか 1 つを含む軽鎖可変領域を含む、R A N K L に結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目 32)

図 1 に示す対応 V H 領域に対して少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域をさらに含む、項目 31 に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目 33)

図 1 に示す対応重鎖可変領域をさらに含む、項目 31 に記載の単離抗体またはその抗原結合フラグメント。