

【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10月1日(2015.10.1)

【公開番号】特開2014-43405(P2014-43405A)

【公開日】平成26年3月13日(2014.3.13)

【年通号数】公開・登録公報2014-013

【出願番号】特願2012-185867(P2012-185867)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 25/00

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】平成27年8月14日(2015.8.14)

【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】

脳組織内に存在し、脳疾患に固有な抗原に対する結合活性がイオン濃度の条件によって変化する抗原結合ドメイン、ならびにpH中性域の条件下でFcRnに対する結合活性を有するFcRn結合ドメインおよびpH酸性域の条件下でFcRnに対する結合活性を有するFcRn結合ドメインを含む抗原結合分子を含む、脳疾患治療剤。

【請求項2】

前記抗原結合ドメインが、前記抗原に対する結合活性がカルシウムイオン濃度の条件によって変化する抗原結合ドメインである、請求項1に記載の治療剤。

【請求項3】

前記抗原結合ドメインが、前記抗原に対する低カルシウムイオン濃度の条件下での結合活性が前記抗原に対する高カルシウムイオン濃度の条件下での結合活性よりも低いように結合活性が変化する抗原結合ドメインである、請求項2に記載の治療剤。

【請求項4】

前記抗原結合ドメインが、前記抗原に対する結合活性がpHの条件によって変化する抗原結合ドメインである、請求項1に記載の治療剤。

【請求項5】

前記抗原結合ドメインが、前記抗原に対するpH酸性域の条件下での結合活性がpH中性域の条件下での結合活性よりも低いように結合活性が変化する抗原結合ドメインである、請求項4に記載の治療剤。

【請求項6】

前記抗原結合ドメインが抗体の可変領域である、請求項1から5のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 7】

pH酸性域の条件下でFcRnに対する結合活性を有するFcRn結合ドメインが、抗体のFc領域である、請求項1から6のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 8】

前記Fc領域が、配列番号：14、15、16または17のいずれかに含まれるFc領域である、請求項7に記載の治療剤。

【請求項 9】

前記Fc領域が、pH酸性域の条件下でのFcRnに対する結合活性が、配列番号：14、15、16または17のいずれかに含まれるFc領域のFcRnに対する結合活性より増強されているFc領域である、請求項7に記載の治療剤。

【請求項 10】

前記Fc領域が、配列番号：14、15、16、または17のいずれかに含まれるFc領域のアミノ酸配列のうち、EUナンバリングで表される238位、244位、245位、249位、250位、251位、252位、253位、254位、255位、256位、257位、258位、260位、262位、265位、270位、272位、279位、283位、285位、286位、288位、293位、303位、305位、307位、308位、309位、311位、312位、314位、316位、317位、318位、332位、339位、340位、341位、343位、356位、360位、362位、375位、376位、377位、378位、380位、382位、385位、386位、387位、388位、389位、400位、413位、415位、423位、424位、427位、428位、430位、431位、433位、434位、435位、436位、438位、439位、440位、442位または447位の群から選択される少なくとも一つ以上のアミノ酸が置換されているFc領域である、請求項9に記載の治療剤。

【請求項 11】

前記Fc領域が、配列番号：14、15、16、または17に含まれるFc領域のアミノ酸配列のうち、EUナンバリングで表される；

238位のアミノ酸がLeu、

244位のアミノ酸がLeu、

245位のアミノ酸がArg、

249位のアミノ酸がPro、

250位のアミノ酸がGlnまたはGluのいずれか、もしくは

251位のアミノ酸がArg、Asp、Glu、またはLeuのいずれか、

252位のアミノ酸がPhe、Ser、Thr、またはTyrのいずれか、

254位のアミノ酸がSerまたはThrのいずれか、

255位のアミノ酸がArg、Gly、Ile、またはLeuのいずれか、

256位のアミノ酸がAla、Arg、Asn、Asp、Gln、Glu、Pro、またはThrのいずれか、

257位のアミノ酸がAla、Ile、Met、Asn、Ser、またはValのいずれか、

258位のアミノ酸がAsp、

260位のアミノ酸がSer、

262位のアミノ酸がLeu、

270位のアミノ酸がLys、

272位のアミノ酸がLeu、またはArgのいずれか、

279位のアミノ酸がAla、Asp、Gly、His、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Trp、またはTyrのいずれか、

283位のアミノ酸がAla、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Trp、またはTyrのいずれか、

285位のアミノ酸がAsn、

286位のアミノ酸がPhe、

288位のアミノ酸がAsn、またはProのいずれか、

293位のアミノ酸がVal、

307位のアミノ酸がAla、Glu、Gln、またはMetのいずれか、

311位のアミノ酸がAla、Glu、Ile、Lys、Leu、Met、Ser、Val、またはTrpのいずれか、

309位のアミノ酸がPro、
312位のアミノ酸がAla、Asp、またはProのいずれか、
314位のアミノ酸がAlaまたはLeuのいずれか、
316位のアミノ酸がLys、
317位のアミノ酸がPro、
318位のアミノ酸がAsn、またはThrのいずれか、
332位のアミノ酸がPhe、His、Lys、Leu、Met、Arg、Ser、またはTrpのいずれか、
339位のアミノ酸がAsn、Thr、またはTrpのいずれか、
341位のアミノ酸がPro、
343位のアミノ酸がGlu、His、Lys、Gln、Arg、Thr、またはTyrのいずれか、
375位のアミノ酸がArg、
376位のアミノ酸がGly、Ile、Met、Pro、Thr、またはValのいずれか、
377位のアミノ酸がLys、
378位のアミノ酸がAsp、Asn、またはValのいずれか、
380位のアミノ酸がAla、Asn、Ser、またはThrのいずれか、
382位のアミノ酸がPhe、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、またはTyrのいずれか、
385位のアミノ酸がAla、Arg、Asp、Gly、His、Lys、Ser、またはThrのいずれか、
386位のアミノ酸がArg、Asp、Ile、Lys、Met、Pro、Ser、またはThrのいずれか、
387位のアミノ酸がAla、Arg、His、Pro、Ser、またはThrのいずれか、
389位のアミノ酸がAsn、Pro、またはSerのいずれか、
423位のアミノ酸がAsn、
427位のアミノ酸がAsn、
428位のアミノ酸がLeu、Met、Phe、Ser、またはThrのいずれか、
430位のアミノ酸がAla、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、またはTyrのいずれか、
431位のアミノ酸がHis、またはAsnのいずれか、
433位のアミノ酸がArg、Gln、His、Ile、Lys、Pro、またはSerのいずれか、
434位のアミノ酸がAla、Gly、His、Phe、Ser、Trp、またはTyrのいずれか、
436位のアミノ酸がArg、Asn、His、Ile、Leu、Lys、Met、またはThrのいずれか、
438位のアミノ酸がLys、Leu、Thr、またはTrpのいずれか、
440位のアミノ酸がLys、もしくは、
442位のアミノ酸がLys、308位のアミノ酸がIle、Pro、またはThrのいずれか、
の群から選択される少なくとも一つ以上のアミノ酸を含む、請求項10に記載の治療剤。

【請求項12】

前記pH中性域の条件下でFcRnに対する結合活性を有するFcRn結合ドメインが、抗体のFc領域である、請求項1から11のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項13】

前記Fc領域が、配列番号：14、15、16、または17に含まれるFc領域のアミノ酸配列のうち、EUナンバリングで表される237位、248位、250位、252位、254位、255位、256位、257位、258位、265位、286位、289位、297位、298位、303位、305位、307位、308位、309位、311位、312位、314位、315位、317位、332位、334位、360位、376位、380位、382位、384位、385位、386位、387位、389位、424位、428位、433位、434位または436位の群から選択される少なくとも一つ以上のアミノ酸が置換されているFc領域である、請求項12に記載の治療剤。

【請求項14】

前記Fc領域が、配列番号：14、15、16、または17に含まれるFc領域のアミノ酸配列のうち、EUナンバリングで表される；
237位のアミノ酸がMet、
248位のアミノ酸がIle、

250位のアミノ酸がAla、Phe、Ile、Met、Gln、Ser、Val、Trp、またはTyrのいずれか、

252位のアミノ酸がPhe、Trp、またはTyrのいずれか、

254位のアミノ酸がThr、

255位のアミノ酸がGlu、

256位のアミノ酸がAsp、Asn、Glu、またはGlnのいずれか、

257位のアミノ酸がAla、Gly、Ile、Leu、Met、Asn、Ser、Thr、またはValのいずれか、

258位のアミノ酸がHis、

265位のアミノ酸がAla、

286位のアミノ酸がAlaまたはGluのいずれか、

289位のアミノ酸がHis、

297位のアミノ酸がAla、

303位のアミノ酸がAla、

305位のアミノ酸がAla、

307位のアミノ酸がAla、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Val、Trp、またはTyrのいずれか、

308位のアミノ酸がAla、Phe、Ile、Leu、Met、Pro、Gln、またはThrのいずれか、

309位のアミノ酸がAla、Asp、Glu、Pro、またはArgのいずれか、

311位のアミノ酸がAla、His、またはIleのいずれか、

312位のアミノ酸がAlaまたはHisのいずれか、

314位のアミノ酸がLysまたはArgのいずれか、

315位のアミノ酸がAla、AspまたはHisのいずれか、

317位のアミノ酸がAla、

332位のアミノ酸がVal、

334位のアミノ酸がLeu、

360位のアミノ酸がHis、

376位のアミノ酸がAla、

380位のアミノ酸がAla、

382位のアミノ酸がAla、

384位のアミノ酸がAla、

385位のアミノ酸がAspまたはHisのいずれか、

386位のアミノ酸がPro、

387位のアミノ酸がGlu、

389位のアミノ酸がAlaまたはSerのいずれか、

424位のアミノ酸がAla、

428位のアミノ酸がAla、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Asn、Pro、Gln、Ser、Thr、Val、Trp、またはTyrのいずれか、

433位のアミノ酸がLys、

434位のアミノ酸がAla、Phe、His、Ser、Trp、またはTyrのいずれか、もしくは

436位のアミノ酸がHis、Ile、Leu、Phe、Thr、またはVal、

の群から選択される少なくとも一つ以上のアミノ酸を含む、請求項1-3に記載の治療剤。

【請求項1-5】

前記Fc領域が、Fc R結合活性が低いまたは低減されたFc領域である、請求項1-2から1-4に記載の治療剤。

【請求項1-6】

前記pH中性域の条件下でFcRnに対する結合活性を有するFcRn結合ドメインが、抗体の可変領域である、請求項1から1-1のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項1-7】

前記抗原結合分子がさらにFc R結合ドメインを含む、請求項1から1-6のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項1-8】

前記Fc R結合ドメインが抗体のFc領域である、請求項1～7に記載の治療剤。

【請求項19】

前記Fc領域が、天然型ヒトIgGのFc領域のFc レセプターに対する結合活性よりもFc レセプターに対する結合活性が高いFc R結合改変Fc領域を含む、請求項1～8に記載の治療剤。

【請求項20】

前記抗原結合分子がさらに補体結合ドメインを含む、請求項1から1～7のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項21】

前記補体結合ドメインが抗体のFc領域である、請求項1～8に記載の治療剤。

【請求項22】

前記Fc領域が、天然型ヒトIgGのFc領域の補体に対する結合活性よりも補体に対する結合活性が高い補体結合改変Fc領域を含む、請求項2～1に記載の治療剤。

【請求項23】

前記Fc R結合ドメインが抗体の可変領域である、請求項1～7に記載の治療剤。

【請求項24】

前記補体結合ドメインが抗体の可変領域である、請求項2～0に記載の治療剤。

【請求項25】

pH中性域の条件下でFcRnに対する結合活性を有するFcRn結合ドメインおよびpH酸性域の条件下でFcRnに対する結合活性を有するFcRn結合ドメインが、抗体の可変領域である、請求項1から6のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項26】

前記抗原結合分子が抗体である、請求項1から2～4のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項27】

請求項1から2～6のいずれか一項に記載の抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドが作用可能に連結されたベクターが導入された細胞の培養液から抗原結合分子を回収する工程を含む、脳疾患治療剤の製造方法。