

【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】令和 1 年 10 月 24 日 (2019.10.24)

【公開番号】特開 2019-147801 (P2019-147801A)

【公開日】令和 1 年 9 月 5 日 (2019.9.5)

【年通号数】公開・登録公報 2019-036

【出願番号】特願 2019-67955 (P2019-67955)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/22 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/22 Z N A

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 7/08

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 25/00 1 7 1

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/10 2 0 0 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 9 月 11 日 (2019.9.11)

【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】

- イヌ以外の種に由来する単一のドナー抗体を提供する工程であって、ここで前記ドナー抗体がイヌに存在するある標的抗原に対して結合特異性を有する、前記工程；
- 前記ドナー抗体のフレームワーク領域のアミノ酸配列の各アミノ酸残基を、複数のイヌ

抗体のフレームワーク領域のアミノ酸配列の対応する位置に存在する各アミノ酸残基と比較して、前記複数のイヌ抗体のいずれのフレームワーク領域のアミノ酸配列内の前記対応する位置の1つ以上のアミノ酸残基とも異なる、前記ドナー抗体のフレームワーク領域のアミノ酸配列内の1つ以上のアミノ酸残基を同定する工程；及び

- 前記ドナー抗体のフレームワーク領域の同定された前記1つ以上のアミノ酸残基を、前記複数のイヌ抗体の少なくとも一つの前記対応する位置に存在する1つ以上のアミノ酸残基で置換して改変抗体を作製する工程、

を含む、イヌでの使用に適切な抗体を調製する方法であって、

前記改変抗体は、前記フレームワーク領域内のいずれの位置においても、イヌでは前記対応する位置で外来性であるようなアミノ酸を全く含まず、

前記改変抗体はイヌ神経成長因子（NGF）と特異的に結合することができ、イヌNGFのp75イヌNGFレセプターおよび/またはTrkAイヌNGFレセプターへの結合能を阻害することができる、

前記方法。

【請求項2】

イヌ神経成長因子（NGF）と特異的に結合することができ、イヌNGFのp75イヌNGFレセプターおよび/またはTrkAイヌNGFレセプターへの結合能を阻害することができる、抗体又はその抗原結合フラグメントであって、配列番号：1のアミノ酸配列又は前記配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域がRASEDIYNALA（配列番号1の残基24-34）を含むCDR1配列、NTDTLHT（配列番号1の残基50-56）を含むCDR2配列、および、QHYFHYPRT（配列番号1の残基89-97）を含むCDR3配列、を含み、及び配列番号：2又は前記配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域がNNNVN（配列番号2の残基31-35）を含むCDR1配列、GVWAGGATDYNALKS（配列番号2の残基50-65）を含むCDR2配列およびDGGYSSSTLYAMDA（配列番号2の残基98-111）を含むCDR3配列、を含み、

前記抗体又はその抗原結合フラグメントのフレームワーク領域内のいずれの位置においても、イヌでは前記位置で外来性であるようなアミノ酸を全く含まない、

前記抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項3】

配列番号：1のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、及び配列番号：2のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、を含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項4】

配列番号：3のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、及び配列番号：4のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、を含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項5】

イヌ神経成長因子（NGF）と特異的に結合することができ、イヌNGFのp75イヌNGFレセプターおよび/またはTrkAイヌNGFレセプターへの結合能を阻害することができる、抗体又はその抗原結合フラグメントであって、

配列番号：3のアミノ酸配列およびアミノ酸置換E16G、K18T、E70DおよびA100Qからなる軽鎖可変領域、および、

配列番号：4のアミノ酸配列およびアミノ酸置換D10G、N13Q、T17S、T19R、V24A、L41P、R43K、L67F、T70S、T73N、S74A、S76N、T92VおよびL117Sからなる重鎖可変領域、を含み、

前記抗体又はその抗原結合フラグメントのフレームワーク領域内のいずれの位置においても、イヌでは前記位置で外来性であるようなアミノ酸を全く含まない、

前記抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項6】

軽鎖が、配列番号：5又は前記配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列、からなる、請求項2に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項7】

軽鎖が、配列番号：5のアミノ酸配列からなる、請求項6に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項8】

軽鎖が、配列番号：10のアミノ酸配列からなる、請求項6に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項9】

重鎖が、配列番号：6、配列番号：7、配列番号：8および配列番号：9から成る群から選択されるアミノ酸配列、又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、からなる、請求項2に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項10】

重鎖が、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13および配列番号：14から成る群から選択されるアミノ酸配列、又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、からなる、請求項2に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項11】

重鎖が、配列番号：15、配列番号：16、配列番号：17および配列番号：18から成る群から選択されるアミノ酸配列、又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、からなる、請求項2に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項12】

重鎖が、配列番号：19、配列番号：20、配列番号：21および配列番号：22から成る群から選択されるアミノ酸配列、又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、からなる、請求項2に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項13】

重鎖が、配列番号：6、配列番号：9、配列番号：15および配列番号：18から成る群から選択されるアミノ酸配列、又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、からなる、請求項2に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項14】

重鎖が、配列番号：11、配列番号：14、配列番号：19および配列番号：22から成る群から選択されるアミノ酸配列、又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列、からなる、請求項2に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項15】

イヌ神経成長因子（NGF）と特異的に結合することができ、イヌNGFのp75またはTrkAイヌNGFレセプターへの結合能を阻害することができる、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む抗体又はその抗原結合フラグメントであって、

前記軽鎖可変領域が、

RASEDIYNALA（配列番号1の残基24-34）を含むCDR1配列、NTDTLHT（配列番号1の残基50-56）を含むCDR2配列、および、QHVFHYPR（配列番号1の残基89-97）を含むCDR3配列、

配列番号：23のアミノ酸配列又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるFR1フレームワーク領域、

配列番号：25のアミノ酸配列又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるFR2フレームワーク領域、

配列番号：27のアミノ酸配列又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるFR3フレームワーク領域、

配列番号：28のアミノ酸配列又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるFR4フレームワーク領域、
を含み、

前記重鎖可変領域が、

NNNVN（配列番号2の残基31-35）を含むCDR1配列、GVWAGGATDYNALKS（配列番号2の残基50-65）を含むCDR2配列、および、DGGYSSSTLYAMDA（配列番号2の残基98-111）を含むCDR3配列、

配列番号：29のアミノ酸配列又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるFR1フレームワーク領域、

配列番号：30のアミノ酸配列又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるFR2フレームワーク領域、

配列番号：32のアミノ酸配列又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるFR3フレームワーク領域、

配列番号：33のアミノ酸配列又は前記配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるFR4フレームワーク領域、
を含み、

前記フレームワーク領域内のいずれの位置においても、イヌでは前記位置で外来性であるようなアミノ酸を全く含まない、

前記抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項16】

イヌ神経成長因子（NGF）と特異的に結合することができ、イヌNGFのp75またはTrkAイヌNGFレセプターへの結合能を阻害することができる、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む抗体又はその抗原結合フラグメントであって、

前記軽鎖可変領域が、

RASEDIYNALA（配列番号1の残基24-34）を含むCDR1配列、

NTDTLHT（配列番号1の残基50-56）を含むCDR2配列、

QHYFHYPRT（配列番号1の残基89-97）を含むCDR3配列、

配列番号：23又は配列番号：24のアミノ酸配列からなるFR1フレームワーク領域、

配列番号：25のアミノ酸配列からなるFR2フレームワーク領域、

配列番号：26又は配列番号：27のアミノ酸配列からなるFR3フレームワーク領域、

配列番号：28のアミノ酸配列からなるFR4フレームワーク領域、

を含み、

重鎖可変領域が、

NNNVN（配列番号2の残基31-35）を含むCDR1配列、

GVWAGGATDYNALS（配列番号2の残基50-65）を含むCDR2配列、および

DGGYSSSTLYAMDA（配列番号2の残基98-111）を含むCDR3配列、

配列番号：29のアミノ酸配列からなるFR1フレームワーク領域、

配列番号：30のアミノ酸配列からなるFR2フレームワーク領域、

配列番号：31又は配列番号：32のアミノ酸配列からなるFR3フレームワーク領域、

配列番号：33のアミノ酸配列からなるFR4フレームワーク領域、

を含み、

前記抗体又はその抗原結合フラグメントのフレームワーク領域内のいずれの位置においても、イヌでは前記位置で外来性であるようなアミノ酸を全く含まない、

前記抗体又はそのイヌNGF結合フラグメント。

【請求項17】

イヌ神経成長因子（NGF）と特異的に結合することができ、イヌNGFのp75またはTrkAイヌNGFレセプターへの結合能を阻害することができる、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む抗体又はその抗原結合フラグメントであって、

前記軽鎖可変領域が

RASEDIYNALA（配列番号1の残基24-34）を含むCDR1配列、

NTDTLHT（配列番号1の残基50-56）を含むCDR2配列、および

QHYFHYPRT（配列番号1の残基89-97）を含むCDR3配列、

配列番号：24のアミノ酸配列およびアミノ酸置換E16GおよびK18TからなるFR1フレームワーク領域、

配列番号：25のアミノ酸配列からなるFR2フレームワーク領域、

配列番号：26または配列番号：27のアミノ酸配列およびアミノ酸置換E14DからなるFR3フレームワーク領域、

配列番号：28のアミノ酸配列およびアミノ酸置換A3QからなるFR4フレームワーク領域

、
を含み、

前記重鎖可変領域が、

NNNVN（配列番号2の残基31-35）を含むCDR1配列、

GVWAGGATDYNALKS（配列番号2の残基50-65）を含むCDR2配列、および

DGGYSSSTLYAMDA（配列番号2の残基98-111）を含むCDR3配列、

配列番号：29のアミノ酸配列およびアミノ酸置換D10G、N13Q、T17S、T19RおよびV24AからなるFR1フレームワーク領域、

配列番号：30のアミノ酸配列およびアミノ酸置換L6PおよびR8KからなるFR2フレームワーク領域、

配列番号：31または配列番号：32のアミノ酸配列およびアミノ酸置換L2F、T5S、T8N、S9A、S11NおよびT27VからなるFR3フレームワーク領域、

配列番号：33のアミノ酸配列およびアミノ酸置換L6Sを含むFR4フレームワーク領域、
を含み、

前記抗体又はその抗原結合フラグメントのフレームワーク領域内のいずれの位置においても、イヌでは前記位置で外来性であるようなアミノ酸を全く含まない、

前記抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項18】

下流のエフェクター機能を媒介しないように選別若しくはアミノ酸置換又は欠失の方法によって改変された重鎖定常ドメインを含む、請求項2または15記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項19】

非グリコシル型HCB、HCAまたはHCDイヌ重鎖定常ドメインを含む、請求項18に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項20】

HCAまたはHCD型イヌ重鎖定常ドメインを含む、請求項18記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項21】

請求項2～20のいずれか1項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物。

【請求項22】

請求項2～20のいずれか1項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントの、イヌにおける、痛みに付随する症状の治療、免疫媒介多発性関節炎、変形性関節症又は関節リウマチに付随する痛みの治療、緩和若しくは阻害、または神経成長因子誘発増殖腫瘍およびそれに関連する症状の治療のための医薬の製造のための使用。

【請求項23】

請求項2～20のいずれか1項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントおよびそれらを使用するための指示書を含むキット。

【請求項24】

イヌにおける、痛みに付随する症状の治療、免疫媒介多発性関節炎、変形性関節症又は関節リウマチに付随する痛みの治療、緩和若しくは阻害、またはNGF誘発増殖腫瘍およびそれに関連する症状の治療に使用するための請求項2～20のいずれか1項に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。